Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire *REG2003-12*

Fluaziname

Le fluaziname, matière active, et la préparation commerciale associée, l'Allegro 500F, contenant le fluaziname comme matière active de qualité technique (MAQT), destinés à combattre le mildiou de la pomme de terre, ont obtenu une homologation temporaire aux termes de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

Cette note réglementaire présente un résumé des données évaluées et explique la décision réglementaire concernant ces produits.

(also available in English) ***Le 27 octobre 2003***

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : *pmra_publications@hc-sc.gc.ca*
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-89937-7 (0-662-89938-5)
Numéro de catalogue : H113-7/2003-12F (H113-7/2003-12F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

104-00653/

Avant-propos

L'Agence de la réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a accordé une homologation temporaire pour le fluaziname et la préparation commerciale (PC) associée, l'Allegro 500F, destinés à combattre le mildiou de la pomme de terre. Cette matière active et la préparation commerciale associée ont été évaluées en tant que pesticides à risque réduit dans le cadre du « Programme sur les pesticides à risque réduit » de l'EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis).

Les méthodes utilisées pour l'analyse du fluaziname dans les divers milieux de l'environnement peuvent être obtenues par les organismes de recherche et de surveillance sur demande auprès de l'ARLA

ISK Biosciences effectuera des études supplémentaires comme condition de l'obtention de l'homologation temporaire. Suite à l'examen de ces nouvelles données, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire (PRDD) et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision réglementaire finale concernant l'homologation complète.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active et des impuretés qu'elle contient 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale 2
1.3 Détails relatifs à l'utilisation 4

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes pour l'analyse de la matière active telle que produite industriellement 4
2.2 Méthode d'analyse des formulations 4
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 4
2.3.1 Méthodes pour l'analyse des résidus dans l'environnement 4
2.3.2 Méthodes pour l'analyse des résidus multiples 5
2.3.3 Méthodes pour l'analyse de résidus sur des plantes et des produits végétaux 6
2.3.4 Méthodes d'analyse de résidus dans les aliments d'origine animale 6

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 6
3.1 Sommaire toxicologique intégré 6
3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA) 9
3.3 Dose aiguë de référence (DARf) 10
3.4 Choix d'un effet toxicologique de référence pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle 10
3.5 Impact sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés 12
3.5.1 Évaluation de l'exposition des manipulateurs du fongicide 12
3.5.2 Exposition occasionnelle 14
3.5.3 Exposition professionnelle 15

4.0 Résidus 16
4.1 Sommaire des informations sur les résidus 16

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 21
5.1 Propriétés physico-chimiques relatives à l'environnement 21
5.2 Transformation abiotique 21
5.3 Biotransformation 22
5.4 Mobilité 23
5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions du terrain 23
5.6 Bioaccumulation 24
5.7 Résumé des données sur le devenir et le comportement dans l'environnement terrestre 24
5.8 Résumé des données sur le devenir et le comportement dans l'environnement aquatique 26

5.9 Concentrations prévisibles dans l'environnement 26
5.9.1 Sol 26
5.9.2 Réseau aquatique 27
5.9.3 Végétation et autres sources alimentaires 27

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 28
6.1 Effets sur des espèces terrestres 28
6.2 Effets sur les organismes aquatiques 30
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 31
6.4 Caractérisation des risques 31
6.4.1 Comportement dans l'environnement 31
6.4.2 Organismes terrestres 32
6.4.3 Organismes aquatiques 35
6.5 Atténuation du risque 36

7.0 Efficacité 37
7.1 Efficacité contre les organismes ciblés, ou par rapport aux effets obtenus 37
7.1.1 Utilisations prévues 37
7.1.2 Mode d'action 37
7.1.3 Nature du problème parasitaire 37
7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles 38
7.2 Phytotoxicité pour les plantes ou les produits de ces plantes ciblés 39
7.3 Effets sur des cultures subséquentes, sur des cultures contiguës et sur d'autres plantes ou parties de plantes traitées, utilisées à des fins de propagation 40
7.4 Facteurs économiques 40
7.5 Durabilité 40
7.5.1 Recensement des solutions de remplacement 40
7.5.2 Compatibilité avec les pratiques de gestion en vigueur, notamment la lutte antiparasitaire intégrée 41
7.5.3 Contribution à l'atténuation des risques 41
7.5.4 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, de la résistance 41
7.6 Conclusions 43

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 43

9.0 Décision réglementaire 44

Liste des abréviations 45

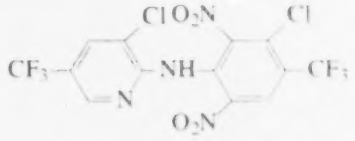
Références 49

Annexe I Tableaux récapitulatifs 51
Tableau 1 Méthodes pour l'analyse de la matière active telle que fabriquée 51
Tableau 2 Méthodes pour l'analyse de la formulation 51
Tableau 3 Méthodes pour l'analyse des résidus dans l'environnement 51
Tableau 4 Toxicologie 53
Tableau 5 Vue d'ensemble sur la chimie des résidus dans les aliments dans le cadre des études sur le métabolisme et de l'évaluation du risque 64
Tableau 6 Vue d'ensemble des études sur le métabolisme et de l'évaluation des risques 69
Tableau 7 Devenir et comportement du fluaziname dans les environnements aquatique et terrestre 70
Tableau 8 CPE de fluaziname dans l'eau potable 72
Tableau 9 CPE maximales de fluaziname sur les végétaux et d'autres sources alimentaires immédiatement après l'application d'une dose de 2000 g m.a./ha[a] 73
Tableau 10 Résumé des effets du fluaziname sur les organismes terrestres 73
Tableau 11 Résumé des effets du fluaziname sur les organismes aquatiques 76
Tableau 12 CPE maximale dans la nourriture des oiseaux et des mammifères 79

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et des impuretés qu'elle contient

Caractérisation de la MAQT

Matière active	Fluaziname
Utilité	Fongicide
Nom chimique	
• Union internationale de chimie pure et appliquée	3-chloro-*N*-(3-chloro-5-trifluorométhyl-2-pyridyl)-α,α,α-trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine
• Chemical Abstracts Service (CAS)	3-chloro-*N*-[3-chloro-2,6-dinitro-4-(trifluorométhyl)phényl]-5-(trifluorométhyl)-2-pyridinamine
Numéro CAS	79622-59-6
Formule moléculaire	$C_{13}H_4Cl_2F_6N_4O_4$
Masse moléculaire	465,1
Formule développée	
Pureté nominale de la m.a.	96,8 % (nominale) (limites : 94,5 – 98,5 %)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	Le fluaziname de qualité technique ne contient aucune impureté ou microcontaminant toxique figurant sur la liste des substances toxiques de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST). Il existe plusieurs problèmes toxicologiques qui sont liés à une impureté, à savoir l'impureté n° 5 (appelée B-1457), dont la spécification nominale est de 0,16 % et la limite supérieure certifiée < 0,3 %. Les données pour 5 lots de MAQT se situaient dans une plage de 0,07 – 0,28 %, avec une valeur moyenne de 0,16 ± 0,11 %.

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Produit technique : Fluaziname technique

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Solide de couleur jaune moutarde	
Odeur	Forte odeur de moisi	
Température ou plage de fusion	Fusion totale à 119 °C	
Température ou plage d'ébullition	Sans objet	
Densité	1,76 g/cm^3	
Pression de vapeur (Pa)	25 °C : $2,3 \times 10^{-5}$ 35 °C : $1,3 \times 10^{-4}$ 45 °C : $6,7 \times 10^{-5}$	Volatilité faible
Constante de la loi d'Henry (atm × m^3/mole)	pH 5 : $8,11 \times 10^{-7}$ pH 7 : $6,73 \times 10^{-7}$ pH 9 : $3,11 \times 10^{-8}$	Faible potentiel de volatilisation à partir de surfaces humides et d'eau
Spectre ultraviolet (UV) – visible	pH / λmax (nm) / log ξ moyen 2 / 238 / 4,31 7 / 239, 342 / 4,27, 3,86 > 10 / 260, 343, 482 / 4,22, 4,27, 3,54	Il existe un certain potentiel de phototransformation
Solubilité dans l'eau à 20 °C (mg/L)	pH 5 : 0,131 pH 7 : 0,157 pH 9 : 3,384	Faible solubilité en milieu basique; très peu soluble en milieu neutre et acide
Solubilité (g/L) dans les solvants organiques à 25 °C	Solvant / Solubilité (mg/mL) acétone 853 dichlorométhane 675 acétate d'éthyle 722 oxyde de diéthyle 231 hexane 8 méthanol 192 octanol 41 toluène 451	De façon générale, la solubilité semble augmenter en même temps que la polarité du solvant organique.

Propriétés	Résultats	Commentaires
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (K_{oe})	Log K_{oe} moyen = 4,03 à 25 °C	Potentiel de bioaccumulation dans le biote
Constante de dissociation (pK_a)	pK_a moyen = 7,22 dans un mélange 50/50 (v/v) d'éthanol/eau	
Stabilité (température, métaux)	Des essais thermiques (MAQT) n'ont montré aucune dégradation jusqu'à 150 °C. L'analyse calorimétrique différentielle (ACD) n'a révélé aucune décomposition dans une plage de 25 – 150 °C en présence de poudres d'aluminium (Al), de fer (Fe) ou d'étain (Sn).	

Préparation commerciale : Allegro 500F, fongicide agricole

Propriétés	Résultats
Couleur	Jaune
Odeur	Piquante
État physique	Mélange de poudre solide et de liquide (suspension)
Type de formulation	Granulés dispersables dans l'eau
Garantie	Fluaziname 40,0 % (nominale); limites certifiées : 38,82 – 41,23 %.
Produits de formulation	Ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'EPA ou faisant partie des substances de la voie 1 de la PGST.
Matériau du contenant et description	Bonbonnes en polyéthylène
Densité apparente	1,259 g/mL à 25 °C
pH d'une dispersion à 1 % dans l'eau	5,8 à 25 °C
Pouvoir oxydant ou réducteur	Non oxydant [non réactif avec $(NH_4)_3PO_4$ et Zn] Non réducteur (non réactif avec $KMnO_4$ 1 %)

Propriétés	Résultats
Stabilité à l'entreposage	Pas de variation de la teneur en matière active (avant et après entreposage : 41,4 %, 41,5 %) sur 12 mois à 25 °C et 50 % d'humidité
Explosivité	Non explosif

1.3 Détails relatifs à l'utilisation

Le fongicide Allegro 500F, contenant 500 g/L de fluaziname, est un fongicide de contact. Il est recommandé comme fongicide pour la prévention contre le mildiou de la pomme de terre à la dose de 200 g m.a./ha à des intervalles de 7 – 10 jours. On peut faire au maximum 10 applications par saison de croissance. Un maximum de trois applications successives d'Allegro 500F est recommandé avant d'appliquer un fongicide avec un mode d'action différent.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes pour l'analyse de la matière active telle que produite industriellement

Une méthode CLHP/UV en phase inversée a été utilisée pour le dosage du fluaziname, matière active, et des principales impuretés présentes dans le produit de qualité technique. D'après les données de validation et les chromatogrammes disponibles, la méthode a été jugée suffisamment spécifique, précise et juste.

2.2 Méthode d'analyse des formulations

Une méthode CLHP/UV en phase inversée a été utilisée pour le dosage simultané du fluaziname dans le fongicide agricole Allegro 500F. D'après les données de validation et les chromatogrammes disponibles, la méthode a été jugée suffisamment spécifique, précise et juste pour servir comme méthode d'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes pour l'analyse des résidus dans l'environnement

Dans le cas du sol, deux méthodes chromatographiques ont été proposées pour le dosage du composé initial, le fluaziname (IKF-1216), et ses principaux produits de transformation : DAPA, MAPA, HYPA, CAPA et AMPA. D'après les données de validation et les chromatogrammes disponibles, la méthode a été jugée suffisamment sensible, spécifique, précise et juste pour l'analyse.

La méthode utilisée pour l'analyse des composés AMPA et DAPA dans le sol pourrait également être employée pour les sédiments.

Une méthode CG/DCE a été utilisée pour le dosage du composé initial dans les eaux de ruissellement et de surface. D'après les données de validation et les chromatogrammes disponibles, la méthode a été jugée suffisamment sensible, spécifique, précise et juste pour l'analyse.

Pour le biote, une méthode CG/DCE a été employée pour le dosage du composé initial dans les arachides ainsi que dans le foie et le tissu musculaire de la vache (longe et épaule). La méthode a été élargie à l'analyse des résidus dans les matrices végétales et animales.

2.3.2 Méthodes pour l'analyse des résidus multiples

Le rapport fait référence aux FDA Multiresidue Protocols, désignés par les lettres A, C, D, E et F, du PAM, Vol. I, 3^{e} édition (en date de janvier 1994). Protocole A (Section 401 : méthode pour les N-méthylcarbamates) : le fluaziname (IKF-1216) a été analysé selon la Section 401 E-1 + C1 + DL1 ou DL2 (CLHP/détection par fluorescence). Étant donné que la substance analysée n'émettait pas de fluorescence naturellement, la méthodologie de la Section 401 a été abandonnée. Protocole C (analyse par chromatographie gazeuse) : le fluaziname a été dissous dans l'isooctane et dosé par chromatographie gazeuse (CG) avec détection par capture d'électrons (DCE) et détection thermo-ionique. Étant donné que le fluaziname pouvait être chromatographié, les méthodes des Sections 302, 303 et 304 ont fait l'objet d'un examen plus approfondie. Protocole D (Section 302 : méthode I pour les aliments non gras) : en raison d'une plus grande sensibilité de la détection CE, comparativement à la détection thermo-ionique, et des excellents résultats obtenus avec le Florisil en utilisant le protocole E (Section 303), le fluaziname a été analysé comme il est décrit dans la Section 302 E1 C1 (extraction avec l'acétone, suivie de partage liquide/liquide; éluant au Florisil, à 50 % de CH_2Cl_2, 1,5 % d'ACN et 48,5 % d'hexane). Des raisins ont été utilisés comme matrice d'aliment non gras et on leur a ajouté des teneurs de 0,05 ppm et 0,5 ppm. La récupération à partir des raisins était en moyenne de 72,7 ± 22,0 % (n = 4). Protocole E (Section 303 : méthode II pour les aliments non gras) : un essai d'élution au florisil a été effectué avec le fluaziname à l'aide de trois éluants pour chacune des méthodologies de purification 303/304 C1 et 303/304 C2. Les récupérations moyennes de fluaziname à partir des raisins, en utilisant 303 C1 et 303 C2, étaient respectivement de 114,1 ± 73,1 % (n = 4) et 75,8 ± 15,3 % (n = 4). Protocole F (Section 304 : méthode pour les aliments non gras) : on a ajouté 0,05 et 0,5 ppm de fluaziname à la chair de noix d'arachide et on l'a analysée selon la Section 304 E5 (extraction de corps gras au solvant). La récupération moyenne de fluaziname à partir de la chair à l'aide de 304 C1 était de 70,8 ± 8,7 % (n = 4) et de 86,8 ± 60,0 % (n = 4) avec 304 C2.

Les données obtenues avec la méthode d'analyse des résidus multiples montrent que le fluaziname n'est que médiocrement récupéré en utilisant les Sections 302, 303 et 304 du PAM, Vol I. Par conséquent, cette méthode ne peut s'appliquer lorsqu'on veut faire appliquer la loi.

2.3.3 Méthodes pour l'analyse de résidus sur des plantes et des produits végétaux

Le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant le fluaziname. La méthode d'obtention de données pour l'analyse du fluaziname dans les matrices de pommes de terre a consisté à tremper les échantillons dans l'eau avant l'extraction. Le fluaziname a été extrait par agitation avec un mélange d'acide acétique-méthanol. Une portion des filtrats a été acidifiée avec du HCl 0,2N et fractionnée avec l'hexane. La phase de l'hexane a ensuite été soumise à un partage avec du NaOH 0,5N, et on a jeté la couche de l'hexane. La phase aqueuse rémanente a été acidifiée et soumise à nouveau à un partage avec l'hexane. La phase organique a été concentrée par évaporation rotative et on en a fait passer une partie sur une colonne de Florisil. Le dosage du fluaziname a été réalisé par chromatographie gaz-liquide, avec détection à capture d'électrons (CGL-DCE). La limite de quantification (LQ) donnée pour le fluaziname était de 0,01 ppm. La méthode a permis d'obtenir des taux de récupération acceptables (88,3 ± 6,3 %) pour l'analyse du fluaziname dans les matrices de pommes de terre. Les écarts-types mesurés aux taux de récupération résultant du dopage à la LQ semblaient révéler une répétabilité acceptable pour la méthode. Une bonne linéarité (coefficient de corrélation r = 0,9999) a été constatée pour le fluaziname dans la plage de 0,01 – 1,0 μg/g. Des chromatogrammes représentatifs des échantillons témoins de pommes de terre et de fractions traitées n'ont révélé aucune interférence par les matrices, les réactifs, les solvants ou la verrerie. La validation interlaboratoire a permis de valider la méthode d'application de la loi pour les résidus de fluaziname, indiquant une bonne reproductibilité.

2.3.4 Méthodes d'analyse de résidus dans les aliments d'origine animale

Aucune méthode d'obtention de données et d'application de la loi n'a été présentée pour les aliments d'origine animale, car on ne prévoyait pas de résidus présents en quantités finies avec le mode d'utilisation proposé sur les pommes de terre. Cependant, d'après les études effectuées sur le métabolisme des animaux, toute méthode proposée devrait permettre de quantifier les résidus de fluaziname, d'AMPA (4-chloro-*N*^{2}-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl]-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-1,2-benzènediamine) et de DAPA (3-chloro-2-(2,6-diamino-3-chloro-α,α,α-trifluorométhyl) pyridine) et leurs conjugués avec le sulfamate.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique intégré

On a effectué un examen détaillé de la base de données concernant le fluaziname. **Cette base est complète et est constituée de la gamme complète d'études de toxicité requise à des fins réglementaires**. Les études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essais acceptés aujourd'hui à l'échelle internationale et à de bonnes pratiques de laboratoire (BPL). **Il s'agit de données d'une haute valeur scientifique et la base de données est considérée comme suffisante pour définir la majeure partie des effets toxiques qui peuvent résulter de l'exposition à ce produit chimique**.

Le fluaziname 94,5 % a été considéré comme possédant une faible toxicité aiguë par les voies orale et cutanée, et une toxicité modérée par inhalation chez les rats SD ou CD. Il était légèrement irritant par application cutanée, et extrêmement irritant pour les yeux de lapins néo-zélandais blancs. Les résultats des essais de sensibilisation cutanée chez les cobayes, par la méthode Buehler, étaient positifs.

Le produit de formulation, Allegro 500F, contenant 40 % de MAQT, exerçait une toxicité aiguë faible par voie orale et respiratoire chez les rats Sprague-Dawley, et par voie cutanée chez les lapins néo-zélandais blancs. L'application cutanée chez ces derniers entraînait une irritation minime et l'instillation dans les yeux de la même espèce provoquait une irritation modérée. Les résultats des essais de sensibilisation de la peau chez les cobayes, avec la méthode Buehler, se sont révélés positifs.

Il y avait absorption et excrétion rapides de doses répétées de fluaziname administrées par voie orale. Au moins 33 % de la dose administrée était absorbée et l'excrétion était presque complète, les fèces constituant la principale voie d'élimination. En l'espace de 48 heures, 85 à 95 % de la dose administrée a été décelée dans l'urine et les fèces. Les résidus ont rapidement diminué dans les tissus, les plus fortes concentrations se retrouvant dans le tractus gastro-intestinal.

Les métabolites AMPA et DAPA et certains produits conjugués apparentés et produits d'hydrolyse ont été isolés, identifiés et caractérisés à partir de l'urine, des fèces et de la bile de rats traités à l'aide de fluaziname radiomarqué. Ce dernier se trouvait presque complètement métabolisé par hydroxylation, suivie de conjugaison. Aucune différence quantitative n'a été observée d'un sexe à l'autre.

Une étude cutanée à court terme a révélé une certaine irritation de la peau après application répétée de fluaziname sur la peau rasée de rats albinos. Parmi les signes cliniques, il y avait notamment une baisse du poids corporel, des augmentations absolue et relative du poids du foie et une hypertrophie des cellules hépatiques.

Dans des études de toxicité subchronique et chronique, le fluaziname touchait les organes suivants : foie, poumons, utérus, testicules, pancréas, thymus, thyroïde, estomac, yeux et cerveau. Une toxicité générale a été observée chez les rats, les souris et les chiens, avec notamment les signes suivants : diminution du poids corporel, du gain de poids corporel, de la consommation d'aliments et (ou) de l'assimilation d'aliments. La toxicité hépatique était évidente dans la plupart des études, notamment l'augmentation en volume et en poids, l'altération de la teneur en gras et la pâleur, ainsi que l'hypertrophie, la nécrose et l'apoptose des hépatocytes. La toxicité thyroïdienne était moins fréquente, mais comprenait l'hyperplasie des follicules et la présence de kystes folliculaires. Parmi les effets liés au système endocrinien, on a noté les testicules de petite taille et (ou) flasques, l'atrophie des tubules séminifères, l'atrophie pancréatique exocrine et l'hyperplasie du thymus.

Des études à long terme tant chez les rats que chez les souris ont révélé certains signes d'oncogénicité induits par le traitement au niveau de la thyroïde, (adénomes et adénocarcinomes des cellules folliculaires) et du foie (adénomes et adénocarcinomes des cellules hépatiques). Bien que les tumeurs de ce type soient le résultat d'un mode d'action non génotoxique et non linéaire, aucune information n'a été fournie sur les modes d'action potentiels (p. ex. induction enzymatique, niveaux d'hormones thyroïdiennes). Il n'y avait pas assez de données mécanistes pour déterminer le mode d'action. Un Q* de $5,40 \times 10^{-2}$ a été obtenu en l'absence de tout mode d'action.

Aucun signe de pouvoir mutagène n'a été constaté in vitro avec le fluaziname (MAQT) dans le test d'Ames sur les mutations bactériennes. Dans les conditions d'un essai in vitro d'aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères (cultures de fibroblastes pulmonaires d'hamsters chinois), le fluaziname a été jugé non clastogène. Dans une étude in vivo, le fluaziname n'a pas induit de micronoyaux chez une souris lors d'un essai avec ces dernières. Lors d'un essai de croissance/inhibition différentielle avec la bactérie *B. subtilis*, on a constaté que le fluaziname ne pouvait endommager l'ADN. D'après les données présentées, le fluaziname n'a pas été jugé génotoxique dans les conditions des essais réalisés.

Il n'y avait aucun signe de pouvoir tératogène à des doses non toxiques pour les mères lors d'études de toxicité sur le développement chez des rats et des lapins; cependant, on a observé des signes de sensibilité qualitative chez les jeunes animaux. À des doses toxiques pour les mères, il y avait augmentation de l'incidence des résorptions de portées dans leur totalité, des anomalies placentaires et des retards, changements et malformations dans le développement. Comme dans les études de toxicité subchronique, on a observé une toxicité générale chez les mères, comme la diminution du gain du poids corporel et une consommation moindre d'aliments. On a observé un pouvoir tératogène (fente palatine et hernie diaphragmatique) aux doses toxiques pour les mères.

L'étude sur la reproduction a révélé une toxicité générale chez les animaux parentaux, comme un ralentissement du gain de poids corporel, une baisse de la consommation d'aliments et une augmentation du poids du foie. Pendant la lactation, il y avait ralentissement du gain du poids corporel chez les petits des deux générations. La taille des portées était moindre dans la seconde génération. Le délai pour atteindre plusieurs points de repère au niveau du développement se trouvait réduit chez les petits de F_2.

Dans les études de neurotoxicité aiguë et subchronique, le traitement avec le fluaziname a entraîné une neuropathologie marquée prenant la forme de la vacuolisation de la substance blanche du cerveau. Des études spéciales ont été présentées, qui montrent que cet effet n'est pas dû au fluaziname comme tel, mais plutôt à une impureté de fabrication. Dans l'étude de toxicité subchronique, une toxicité générale a été observée : diminution du poids corporel et de l'assimilation des aliments. Une étude sur la neurotoxicité pour le développement a été proposée suite à l'examen préliminaire des données et le demandeur a présenté une justification. Après examen complet de l'ensemble des données, une étude sur la neurotoxicité pour le développement a été exigée pour l'homologation complète.

Plusieurs études spéciales ont été effectuées pour déterminer la cause de la vacuolisation de la substance blanche. Toutes les neuf impuretés ont été soumises à des essais à des doses qui reflétaient leur teneur relative dans la MAQT. On a constaté que seule l'une des impuretés provoquait la vacuolisation; toutes les études spéciales ultérieures ont été axées sur ce composé chimique. La vacuolisation se situait dans la gaine de myéline entourant les axons à l'intérieur de la substance blanche. Les chiens, les souris et les rats ont donné des résultats comparables lors d'essais similaires. Les animaux plus vieux étaient plus sensibles que les jeunes. Tous les effets de vacuolisation étaient réversibles. Les signes de neurotoxicité étaient fréquents aux doses élevées, avec notamment une activité motrice réduite, la paralysie partielle et l'ataxie. Ces effets ont été observés aux doses élevées (le DMENO était de 50 mg/kg par jour) lorsque la concentration de l'impureté n° 5 était suffisamment élevée pour causer lesdits effets. La présence de l'impureté sera donc limitée à 0,1 % dans la MAQT.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA)

La DJA recommandée pour le fluaziname est de 0,0011 mg/kg p.c. par jour. L'étude sur la toxicité chronique et l'oncogénicité sur les souris a été considérée comme étant la plus appropriée pour évaluer l'exposition alimentaire chronique. La concentration sans effet nocif observable (DSENO) était de 1,1 mg/kg p.c. par jour, d'après les incidences plus élevées de macrophages pigmentés en brun au niveau du foie et d'hépatocytes vacuolisés éosinophiles chez les mâles, et aussi d'après l'augmentation du poids du foie par rapport au poids du corps. Le facteur de sécurité standard de ×100 est appliqué pour tenir compte de la variabilité à l'intérieur d'une espèce et entre les espèces; un facteur additionnel de ×10 est recommandé pour, premièrement, protéger contre les effets associés au système endocrinien et, deuxièmement, pour tenir compte de l'absence d'étude sur la neurotoxicité pour le développement (NTD). Cela permet d'obtenir des marges de sécurité de 9100 pour la DSEO dans le cas de la vacuolisation de la substance blanche, et de 6350 pour la DSEO dans le cas des effets sur le développement dans l'étude sur ce dernier chez le lapin.

La dose journalière admissible proposée est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{1{,}1 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1000} = 0{,}0011 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

Le Q* calculé pour le fluaziname est de $5{,}4 \times 10^{-2}$ d'après une étude de carcinogénicité de deux ans avec la souris.

L'EPA a choisi une DJA de 0,00367 mg/kg p.c. par jour d'après une étude de 2 ans sur la carcinogénicité chez les souris (1,1 mg/kg p.c. par jour avec un facteur de sécurité [FS] de ×100 et de ×3 [FQPA]). L'organisme a également exigé une étude sur la neurotoxicité pour le développement.

3.3 Dose aiguë de référence (DARf)

La DARf recommandée pour le fluaziname (population générale) est de 0,013 mg/kg p.c. L'étude la plus appropriée pour le choix d'une valeur de référence toxicologique dans le cas d'une exposition alimentaire aiguë a été celle sur le développement chez le lapin, avec une DSENO de 4 mg/kg p.c. par jour, d'après la consommation d'aliments en baisse et l'histopathologie hépatique constatées à 7 mg/kg p.c. par jour. Le facteur de sécurité de ×100 est appliqué pour tenir compte de la variabilité à l'intérieur d'une espèce et entre les espèces, et un facteur additionnel de ×3 est recommandé pour protéger les jeunes, plus sensibles.

$$\text{DARf (population générale)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{4 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0{,}013 \text{ mg/kg p.c.}$$

L'EPA a choisi une DARf de 0,167 mg/kg p.c. d'après une étude de neurotoxicité aiguë chez les rats (50 mg/kg p.c. avec un FS de × 100 et de × 3 [FQPA]).

La DARf recommandée pour le fluaziname (femelles de 13+) est de 0,007 mg/kg p.c. L'étude la plus appropriée pour le choix d'une valeur de référence toxicologique dans le cas d'une exposition alimentaire aiguë a été celle sur le développement chez le lapin, avec une DSENO de 7 mg/kg p.c. par jour pour le développement, fondée sur les résorptions de portées dans leur totalité, les anomalies placentaires et les retards, changements et malformations au niveau des foetus, à 12 mg/kg p.c. par jour. Le facteur de sécurité standard de ×100 est appliqué pour tenir compte de la variabilité à l'intérieur d'une espèce et entre les espèces, et un facteur additionnel de ×10 est recommandé pour, premièrement, protéger les jeunes, plus sensibles, et, deuxièmement, pour tenir compte de l'absence d'une étude sur la neurotoxicité pour le développement (NTD).

$$\text{DARf (femelles de 13+)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{7 \text{ mg/kg p.c.}}{1000} = 0{,}007 \text{ mg/kg p.c.}$$

L'EPA a choisi une DARf de 0,007 mg/kg p.c. d'après l'étude sur le développement chez le lapin (7 mg/kg p.c., avec un FS de ×100 et un FQPA de ×10).

3.4 Choix d'un effet toxicologique de référence pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle

L'exposition professionnelle est qualifiée de court terme ou de durée intermédiaire et agit principalement par voie cutanée. Une étude de toxicité cutanée de 21 jours, avec administration répétée de doses, était disponible, mais elle ne tient pas compte des effets toxicologiques au niveau de l'histopathologie et de la reproduction attribuables au traitement et notés chez les rats et les lapins après traitement par les aliments pendant 90 jours et 1 année. Il est recommandé que l'étude sur le développement du lapin, avec une DSENO de 4 mg/kg p.c. par jour soit utilisée pour les scénarios d'exposition à court terme et que l'étude sur la reproduction du rat sur deux générations, avec une DSENO de

1,9 mg/kg p.c. par jour, soit employée pour les scénarios d'exposition de durée intermédiaire. Une marge d'exposition (ME) de 300 est recommandée, soit ×100 pour tenir compte de la différence à l'intérieur d'une espèce et entre espèces et une marge additionnelle de ×3 pour compenser l'absence d'une étude sur la neurotoxicité pour le développement.

Des études à long terme avec le rat et la souris ont révélé certains signes d'oncogénicité au niveau de la thyroïde (adénomes et adénocarcinomes des cellules folliculaires) et du foie (adénomes et adénocarcinomes des cellules hépatiques), attribuables au traitement. Bien que les tumeurs de ce type puissent être le résultat d'un mode d'action non génotoxique et non linéaire, aucune donnée n'a été présentée sur les possibles modes d'action (p. ex. induction enzymatique, concentrations d'hormone thyroïdienne). On ne disposait pas de données mécanistes suffisantes pour déterminer le mode d'action. Un Q* de $5{,}40 \times 10^{-2}$ a été obtenu en l'absence de tout mode d'action démontré.

Absorption cutanée

Étant donné que les DSENO à court et à moyen termes ainsi que la valeur Q* sont fondées sur des études de toxicité par voie orale, l'exposition systémique sera calculée à partir d'estimations du dépôt cutané utilisant une valeur d'absorption cutanée de 9 %. Cette valeur est basée sur une étude de l'absorption cutanée in vivo, spécifique pour le produit chimique, intitulée *« Absorption dermique du [^{14}C]-fluaziname présent dans deux formulations chez le rat »*.

Des rats mâles Sprague-Dawley ont été traités avec du [^{14}C]-fluaziname à des doses nominales de 5 et 5000 μg m.a./cm^2. Tous les rats ont été exposés pendant 6 heures et sacrifiés à 6, 24 et 48 heures. La radioactivité a été mesurée dans les éléments et milieux suivants : dispositifs protecteurs (camisole Lomir pour rat, gaze et joints toriques), liquides de lavage de la peau et de la cage, urine, fèces, site d'essai cutané, bandes adhésives du site d'essai cutané, carcasse, tractus gastro-intestinal, foie, sang entier et plasma. La récupération de la dose appliquée a été jugée acceptable (95,05 à 108,41 %). La majeure partie de la dose administrée a été récupérée avec le liquide de lavage de la peau (82,29 à 99,79 %).

Parmi les limitations notées dans l'examen de l'étude, il y a les suivantes : insuffisance au niveau des groupes d'exposition, courte durée d'exposition et utilisation de Swarfega^{MD} pour le lavage de la peau. La durée d'exposition pour les manipulateurs du produit et les ouvriers de retour au champ devrait se situer entre 8 et 12 heures. Les tendances d'absorption cutanée qui peuvent être générées par des durées d'exposition croissantes n'ont pu être évaluées, car il n'y a eu qu'une seule exposition de 6 heures. En ce qui concerne le lavage de la peau, le Swarfega^{MD}, un gel nettoyant industriel, n'est peut-être pas très représentatif des pratiques d'hygiène courantes.

Pour l'évaluation du risque, on utilisera une valeur d'absorption cutanée de 9 % (correspondant au groupe sacrifié à 48 h et traité à la dose la plus faible), basée sur la somme des données suivantes : sang entier, plasma, tractus gastro-intestinal, foie,

carcasse, urine, fèces, site d'essai cutané, bandes de ruban et liquide de lavage de la cage. Cette valeur d'absorption cutanée n'est pas considérée comme étant une estimation conventionnelle si on tient compte des limitations de l'étude.

3.5 Impact sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

3.5.1 Évaluation de l'exposition des manipulateurs du fongicide

Le fongicide agricole Allegro 500F est formulé sous forme de suspension (500 g m.a. par litre) et sera utilisé sur les pommes de terre pour combattre le mildiou. L'étiquette ne permet que l'épandage par voie terrestre, qui se ferait donc à l'aide d'un équipement standard à rampe d'aspersion. Les agriculteurs ou les spécialistes en épandage peuvent mélanger, transvaser et pulvériser le produit sur les pommes de terre. La surface moyenne type traitée quotidiennement par les producteurs/agriculteurs ou les spécialistes en épandage est respectivement de 65 et 300 ha. La dose de fongicide agricole Allegro 500F est de 200 g m.a./ha, avec jusqu'à 10 applications permises par saison à des intervalles de 7 à 10 jours. On peut donc prévoir que les agriculteurs et les spécialistes en épandage pourraient appliquer respectivement un maximum de 13 et de 60 kg m.a./jour.

On pense que les agriculteurs pourraient être exposés jusqu'à 25 jours par saison (10 jours d'épandage et jusqu'à 15 jours de surveillance au champ), et les spécialistes en épandage chaque jour pendant toute la saison. L'exposition devrait surtout se faire par voie cutanée. Par conséquent l'exposition des agriculteurs et des spécialistes en épandage ou des surveillants professionnels dans le secteur des pommes de terre sera probablement intermittente et respectivement de durée courte et moyenne.

Évaluation de l'exposition

Des évaluations ont été effectuées à l'aide de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED, version 1.1) pour obtenir des estimations sur l'exposition professionnelle des préposés au mélange, au transvasement ou à l'application du fongicide. Les données étaient fondées sur des analyses PHED à confiance élevée, sur des nombres suffisants de réplicats et sur des valeurs de qualité A+B, sauf pour l'opérateur de la rampe, avec un scénario à cabine fermée correspondant à l'emploi de valeurs A+B+C. Les estimations PHED étaient généralement conformes aux Lignes directrices de l'ALENA pour l'utilisation et la production de données. Ces dernières ne fournissent pas des estimations de l'exposition pour les activités de nettoyage/réparation, et elles ne quantifient pas la variabilité des estimations de l'exposition. L'exposition respiratoire représentait une composante mineure de l'exposition globale. L'exposition systémique totale a été déterminée en faisant la somme des estimations de dépôt cutané (ajusté en fonction de l'absorption cutanée) et de produit inhalé.

Les estimations d'exposition présentées correspondent à l'ajustement optimal de la tendance centrale, c.-à-d. à la somme des mesures de la tendance centrale pour la partie de l'organisme la plus appropriée à la distribution des données. Les estimations de

l'exposition pour le mélange et le transvasement du fongicide agricole Allegro 500F à l'extérieur correspondent à des personnes portant une seule couche de vêtements (chemise à manches longues et pantalons) et des gants. Dans le cas des opérateurs de rampes, les estimations ont été obtenues pour des personnes portant une seule couche de vêtements, mais pas de gants. Dans le cas de l'épandage par rampe dans le cadre d'un contrat, les estimations de l'exposition ont été obtenues pour un scénario avec cabine fermée. Les estimations de l'exposition et les marges d'exposition obtenues pour les personnes qui mélangent, transvasent ou appliquent le produit sont présentées au tableau 3.5.1.1.

Tableau 3.5.1.1 Exposition des préposés au mélange, au transvasement ou à l'application

Scénario professionnel	Exposition [1] (mg/kg p.c. par jour)	Marge d'exposition [2]
Mélange/transvasement + aspersion par rampe (producteur/agriculteur)	0,001881	2127
Mélange/transvasement + aspersion par rampe (à contrat)	0,00622	305

1 Pour des préposés au mélange/transvasement portant une seule couche de vêtements et des gants et pour des spécialistes d'application par rampe portant une seule couche, mais pas de gants. L'exposition fait référence à la somme des estimations de dépôt cutané et respiratoire. Les estimations de dépôt cutané ont été ajustées pour tenir compte d'une valeur d'absorption cutanée de 9 %. Dans le cas des applications à contrat on a utilisé un scénario de cabine fermée; pour l'application par les agriculteurs, on a retenu le scénario à cabine ouverte.

2 Pour les producteurs/agriculteurs (exposition à court terme), on a utilisé la DSENO maternelle de 4 mg/kg p.c. par jour provenant de l'étude sur le développement du lapin, avec une ME de 300. Dans le cas des spécialistes d'application à contrat (exposition intermittente), c'est la DSENO de 1,9 mg/kg p.c. par jour de l'étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement avec plusieurs générations qui a été retenue, avec une ME de 300.

Ces marges d'exposition sont acceptables.

Une évaluation du risque de cancer, présentée au tableau 3.5.1.2., a également été effectuée pour les préposés au mélange, au transvasement ou à l'application de fluaziname.

Tableau 3.5.1.2 Évaluation du risque de cancer chez les préposés au mélange, au transvasement ou à l'application de fluaziname

Scénario professionnel	Estimation de l'exposition quotidienne (mg/kg p.c. par jour)[1]	DQMV (mg/kg p.c. par jour)[2]	Risque de cancer (basé sur un Q* de 0,054 mg/kg p.c./jour^{-1})[3]
Producteurs/ agriculteurs	0,001881	$2,75 \times 10^{-5}$	$1,48 \times 10^{-6}$
Spécialiste d'épandage à contrat	0,00622	$5,00 \times 10^{-4}$	$2,70 \times 10^{-5}$

1 Exposition quotidienne correspondant à des agriculteurs et à des spécialistes en épandage à contrat, portant une seule couche de vêtements et des gants, à un mélange et transvasement de fongicide Allegro 500F à l'air libre, et à des spécialistes en épandage à contrat utilisant une cabine fermée pour l'aspersion par rampe.

2 La DQMV a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\frac{\text{Estimation de l'exposit. quot. (mg/kg p.c. par jour)} \times \text{fréquence (jours/an)} \times \text{durée (40 ans/durée de vie)}}{\text{Durée de vie (75 ans)} \times \text{facteur de conversion (365 jours/an)}}$$

On a supposé que les agriculteurs et les spécialistes d'épandage à contrat seraient exposés respectivement pendant 10 et 55 jours par année.

3 Le risque de cancer a été calculé en utilisant la formule suivante : DQMV × Q*

Le niveau d'acceptabilité pour le risque de cancer est de un sur un million (1×10^{-6}). Des niveaux de risque se situant entre 1×10^{-5} et 1×10^{-6} peuvent déclencher le besoin impérieux d'atténuation du risque. Un risque de cancer de $1,48 \times 10^{-6}$ chez les agriculteurs est considéré comme acceptable. Le risque de cancer de $2,70 \times 10^{-5}$ pour les spécialistes en épandage à contrat est considéré comme acceptable, vu les critères conventionnels suivants, retenus aux fins de l'évaluation du risque : utilisation d'une aire à fort rendement traitée quotidiennement (300 ha/jours); supposition voulant que les spécialistes d'épandage à contrat effectuent à la fois le mélange, le transvasement et l'application des pesticides; enfin, supposition voulant que les spécialistes d'épandage à contrat soient exposés pendant 55 jours par année, durant 40 ans de leur vie. Bien qu'il soit difficile de prévoir la durée d'exposition, il est peu probable que ces spécialistes soient exposés au même produit pendant 55 jours par année, durant 40 ans de leur vie.

Cependant, pour atténuer tout risque potentiel pour les spécialistes d'épandage à contrat, une combinaison par-dessus une seule couche de vêtements sera requise pendant le mélange, le transvasement et l'application.

3.5.2 Exposition occasionnelle

Dans le cadre du scénario d'utilisation agricole proposé, l'exposition occasionnelle pendant et après l'application a été considérée comme minime, comparativement aux

scénarios concernant les préposés au mélange, au transvasement et à l'application ainsi que les travailleurs de retour au champ; cette exposition n'a donc pas été quantifiée.

Cependant, pour promouvoir les meilleures pratiques de gestion et pour réduire au minimum l'exposition causée par l'entraînement du produit par le vent ou par les résidus de produit ainsi entraîné, l'énoncé de l'étiquette suivant, qui insiste sur l'importance de réduire au minimum l'entraînement, doit être incorporé dans l'étiquette finale :

> *« Appliquer seulement si le risque d'entraînement vers des zones d'habitations ou d'activités humaines, comme des maisons, des chalets, des écoles et des aires récréatives, est minime. Tenir compte de la vitesse et de la direction du vent, de la température, du matériel d'épandage et des paramètres de fonctionnement du pulvérisateur. »*

3.5.3 Exposition professionnelle

Une exposition post-traitement est prévisible pour les travailleurs qui retournent sur les champs de pommes de terre à des fins d'inspection. Les producteurs ou agriculteurs inspectent généralement leurs propres champs de pommes de terre une fois par semaine (pendant environ 1 h). Cependant, certains inspecteurs spécialisés peuvent inspecter les champs de pommes de terre pendant une période allant jusqu'à 4 heures par jour tout au long de la saison.

La principale voie d'exposition pour les inspecteurs de champs de pommes de terre est la voie cutanée via le feuillage traité. Les inspecteurs professionnels des champs de pommes de terre peuvent être exposés quotidiennement tout au long de la saison; l'exposition devrait donc être intermittente et de durée intermédiaire.

Pour l'évaluation de l'exposition post-traitement, le demandeur a présenté une étude effectuée dans les champs de pommes de terre sur les résidus foliaires peu adhérents (c.-à-d. mobiles), spécifiques à un produit chimique. L'étude n'était pas acceptable pour utilisation quantitative aux fins de l'évaluation de l'exposition, car la méthode analytique employée pour quantifier les résidus de fluaziname était considérée comme insuffisante (la récupération en lab. se situait entre 40 et 114 %, avec n = 18 et E-T ± 24). Cependant, les résultats de l'étude montrent qu'il serait préférable d'augmenter de 10 % à 20 % par jour la valeur standard par défaut de la dissipation.

Pour évaluer l'exposition des inspecteurs de retour dans les champs de pommes de terre traités, on a supposé que 20 % de la dose présentait une faible adhérence le jour même de l'application, et que les travailleurs consacreraient 4 heures par jour aux activités d'inspection des champs de pommes de terre. Le coefficient de transfert de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF), soit 1500 cm^2/h (le demandeur, ISK Biosciences, est membre de l'ARTF), a été utilisé pour le calcul des estimations de l'exposition. On a

supposé que les résidus foliaires mobiles étaient cumulatifs et s'ajoutaient après chaque application successive.

L'exposition quotidienne maximale, soit 0,00388 mg/kg p.c. par jour, obtenue le jour de la 6e application, a été comparée à la DSENO à court terme, soit 4 mg/kg p.c. par jour, pour donner une ME acceptable de 1031 (> 300). De plus, une exposition saisonnière moyenne, calculée en faisant la somme des expositions quotidiennes prévues pour la saison et en divisant par le nombre de jours de la saison, soit 0,001455 mg/kg p.c. par jour, a donné une ME de 1306. Cette ME est basée sur la DSENO à moyen terme, soit 1,9 mg/kg p.c. par jour, provenant de l'étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement chez plusieurs générations. Cette ME est jugée acceptable (> 300).

On a procédé à une évaluation du risque de cancer chez les inspecteurs des champs de pommes de terre en calculant une DQMV (dose quotidienne moyenne à vie) et en la multipliant par un Q* de 0,054 mg/kg p.c./jour^{-1}. En supposant un délai de retour au champ de 24 heures, la dose quotidienne moyenne à vie, soit $1,78 \times 10^{-4}$ mg/kg p.c. par jour, a été calculée en multipliant l'exposition saisonnière par la durée de l'exposition (soit, hypothétiquement, une carrière de 40 ans de travail) divisée par la durée de vie moyenne soit, 75 ans, et par le nombre de jours par année (365 jours/année). Le risque de cancer obtenu par calcul, soit $9,62 \times 10^{-6}$, est jugé acceptable.

4.0 Résidus

4.1 Sommaire des informations sur les résidus

Nature des résidus dans les plants de pommes de terre
Le fluaziname (radiomarqué sur les noyaux phényle ou pyridyle) a été appliqué quatre fois sur les feuilles de plants de pommes de terre, à la dose de 0,505 kg m.a./ha de nitrophényle (PH), pour un total de 2,02 kg m.a./ha, ou de 0,430 kg m.a./ha de pyridine (PY), pour un total de 1,72 kg m.a./ha (0,85 à 1 fois). L'application initiale se situait au stade de la floraison et de la formation du tubercule (72 jours après l'ensemencement); les applications ultérieures ont été effectuées à 86, 97 et 106 jours après l'ensemencement. Dans les pommes de terre entières, la majeure partie de la radioactivité des deux composés marqués (> 40 % des résidus radioactifs totaux [RRT]) se trouvaient incorporés dans l'amidon (4,87 à 11,83 p.p. milliard). Un mélange de métabolites polaires résultant de la dégradation extensive du composé initial constituait également une composante majeure des résidus radioactifs totaux (> 25 % des RRT). Le fluaziname, composé initial, et les métabolites AMGT (acide 3-[[4-amino-3-[[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl]amino]-2-nitro-6-(trifluorométhyl)phényl]thio]-2-(β-D-glucopyranosyloxy) propionique) et AMPA (4-chloro-N^2-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl]-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-1,2-benzènediamine) étaient présents à raison de moins de 10 % des RRT (0,16 à 1,46 p.p. milliard). Les résidus de fluaziname provenant du PY marqué se retrouvaient principalement dans la pelure (1,6 p.p. milliard), comparativement à la pulpe (0,1 p.p. milliard). Le processus métabolique du fluaziname comprend la réduction de l'un ou des deux groupes nitro pour former les composés AMPA ou DAPA ((3-chloro-2-

(2,6-diamino-3-chloro-α,α,α-trifluorométhyl) pyridine), et le remplacement du chlore du noyau phényle par le glutathion, suivi d'autres processus de métabolisme/conjugaison. De plus, au niveau des produits finals du métabolisme, il y a ré-incorporation dans les produits naturels, y compris l'amidon, du ^{14}C provenant du fluaziname. Le résidu préoccupant (RP) peut être défini comme étant le fluaziname.

Accumulation dans les cultures d'assolement en milieu clos/au champ
Une étude sur la rotation des cultures en milieu clos a été effectuée par application de ^{14}C-nitrophénylfluaziname ou de 2,6-^{14}C-pyridinefluaziname deux fois sur du loam sableux à la dose de 1,12 kg m.a./ha, pour un total de 2,24 kg m.a./ha. Chaque parcelle a été divisée en trois sections culturales pour des cultures alternées (orge, carottes et laitue), dont l'ensemencement est prévue à 30, 120 et 365 jours post-traitement (JPT). La caractérisation et l'identification des principaux constituants des produits d'extraction ont été réalisées grâce à diverses méthodes d'analyse, comme la résonnance magnétique nucléaire (RMN) du fluor, la dérivatisation et la chromatographie liquide-spectrométrie de masse tandem (CL-SM tandem). Les analyses ont montré qu'il y avait métabolisme étendu du substituant pyridinique. La RMN du fluor a révélé qu'il n'y avait plus de groupe aromatique trifluorométhylique. L'analyse par SM tandem de l'inconnu acétylé a montré la présence de deux composés qui ne contenaient pas de chlore et qui semblaient provenir de fragments où il ne subsistait que deux carbones du noyau pyridine. Ces résultats indiquent qu'un métabolisme étendu, l'ouverture du cycle et la fragmentation ont eu lieu également dans le cas du noyau de la pyridine. La caractérisation du résidu non extractible provenant des grains d'orge à 30 JPT a montré que les résidus marqués au ^{14}C provenant de la fragmentation du noyau de la pyridine avaient été réincorporés dans les glucides naturels. Les étalons analytiques de référence utilisés dans l'étude comprenaient les composés suivants : produit initial, AMPA, MAPA, DAPA (chacun de ces trois composés représentant la réduction d'un ou de plusieurs groupes nitro), HYPA (déplacement du chlore du phényle par un hydroxyle), CAPA (oxydation du groupe CF_3 du pyridyle en COOH) et acide trifluoroacétique (TFA). La fraction organique de chaque matrice culturale contenait moins de 10 % (ou moins de 0,01 ppm) des RRT. On prévoyait que les métabolites contenant le noyau intact du fluaziname se trouveraient dans cette fraction. La radioactivité dans les fractions aqueuses représentaient jusqu'à 75 – 95 % des RRT (0,06 – 0,27 ppm) pour les cultures avec marquage de la nitrophényle, et jusqu'à 27 – 60 % des RRT (0,02 - 0,046 ppm) pour les cultures avec marquages de la pyridine. L'acide trifluoroacétique (TFA) a été identifié comme principal résidu dans les cultures renfermant des quantités significatives de résidus extractibles en milieu aqueux. Les valeurs de RRT pour les produits comestibles (c.-à-d. les aliments destinés à la consommation humaine) se situaient dans une plage de 0,034 – 0,282 ppm pour la laitue, < 0,010 – 0,070 ppm pour les carottes et 0,054 – 0,296 ppm pour les grains d'orge à divers intervalles de temps avant la plantation d'une nouvelle culture. **Aucun résidu de fluaziname ou d'autre métabolite, possédant un noyau intact de fluaziname, n'a été décelé dans l'une quelconque des cultures d'assolement.** Les données justifient le respect d'un délai de 30 jours avant la plantation pour les cultures d'assolement dans le cas des cultures de racines et de légumes-feuilles, et de 70 jours dans le cas des petites

graines céréalières (excepté pour les pommes de terre, qui peuvent être plantées n'importe quand).

Nature des résidus chez les animaux

Le fluaziname, radiomarqué sur les noyaux PH ou PY, a été administré par voie orale à des pondeuses leghorn blanches et à des chèvres lactantes à des doses équivalant à environ 10 mg/kg de nourriture par jour pendant 4 jours consécutifs. L'élimination de la radioactivité se faisait surtout par les fèces. Les résidus prédominants provenant des deux types de composés marqués étaient les produits de réduction suivants : AMPA (3,7 à 50,9 % de RRT) dans le foie (PY seulement), les reins, les muscles, les corps gras et le lait (jusqu'à 0,126 ppm dans les graisses [PY]); DAPA (2,1 à 49,2 % de RRT) dans le foie, les reins, les muscles, les graisses, le lait, l'urine et la bile (jusqu'à 0,43 ppm dans la bile [PY]); conjugués sulfamate des composés AMPA et DAPA (1,5 à 85 % de RRT) dans le lait, l'urine, la bile, le foie et les reins (jusqu'à 3,94 ppm dans la bile [PH]). Les résidus les plus abondants décelés dans les tissus de la volaille et dans les oeufs, avec plus de 10 % des RRT, étaient l'AMPA (0,017 à 0,767 ppm). Les résidus les moins abondants (< 10 % des RRT) étaient les suivants : fluaziname, MAPA (3-chloro-*N*^{1}-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl]-6-nitro-4-(trifluorométhyl)-1,2-benzènediamine), DAPA et HYPA (5-[(3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl)amino]-α,α,α-trifluoro-4,6-dinitro-o-crésol).

Le métabolisme du [^{14}C]-fluaziname est similaire chez les ruminants et la volaille; il met en oeuvre la réduction de l'un ou des deux groupes nitro sur le noyau phényle pour former les métabolites mono et diaminés, soit les composés AMPA, MAPA et DAPA. Il y a également déchloration et hydroxylation du noyau phényle, avec formation d'HYPA. Ces composés peuvent ensuite être conjugués avec le glutathion, la dégradation ultérieure du glutathion formant divers composés polaires. Bien que la structure du noyau de la molécule initiale demeure intacte, le fluaziname n'était qu'un constituant mineur (< 2,7 % des RRT) des résidus marqués au ^{14}C dans les tissus de la volaille et les oeufs, et il n'a pas été décelé dans les tissus des ruminants ni dans le lait. Les profils métaboliques des chèvres et des poules sont similaires à celui du rat. Le résidu préoccupant (RP) dans les produits d'origine animale peut donc être défini comme étant le fluaziname, les composés AMPA et DAPA et leurs conjugués avec le sulfamate. Le métabolisme du fluaziname chez les animaux est bien documenté.

Méthode pour l'analyse des résidus des plantes et des produits végétaux

Une méthode utilisant la chromatographie gaz-liquide avec détection à capture d'électrons (CGL/DCE) a été proposée pour l'obtention de données. La méthode pour faire appliquer la loi est essentiellement la même que la méthode de collecte de données, avec quelques modifications mineures pour améliorer l'extraction des substances à analyser dans les diverses matrices. Dans le cas du fluaziname, une limite de quantification (LQ) de 0,01 ppm a été donnée pour la méthode. Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons témoins de pommes de terre et de fractions traitées n'ont révélé aucune interférence par les matrices ou les réactifs. On estime que cette méthode a donné des taux de récupération acceptables (88,3 ± 6,3 %) pour l'analyse du fluaziname

dans les matrices de pommes de terre. La validation interlaboratoire a justifié la fiabilité et la reproductibilité de la méthode pour le dosage du fluaziname dans les matrices de pommes de terre. La méthode a été validée de façon satisfaisante par radiomarquage. Les données des analyses de résidus multiples ont montré que le fluaziname n'est que faiblement récupéré selon les Sections 302, 303 et 304 du PAM, Vol. I., avec des taux de récupération qui sont fonction du type de système d'élution au Florisil employé. La méthode d'analyse de résidus multiples ne convient donc pas comme méthode d'application de la loi pour les résidus de fluaziname.

Méthode pour l'analyse des résidus d'aliments d'origine animale
Aucune méthode d'obtention de données et d'application de la loi n'a été présentée pour les aliments d'origine animale, car on ne prévoit pas la présence de résidus mesurables dans le cadre du mode d'utilisation proposé pour les pommes de terre. Cependant, d'après les études sur le métabolisme chez les animaux, la méthode devrait permettre de quantifier les résidus de fluaziname, d'AMPA, de DAPA et de leurs conjugués avec les sulfamates, vu qu'ils ont été décelés dans des matrices animales.

Données de stabilité à l'entreposage - pommes de terre
Des échantillons de pommes de terre entières et de matrices de pommes de terre traitées (croustilles, granulés, pelure humide) ont été homogénéisés et additionnés de fluaziname à raison de 0,5 ppm, puis entreposés à -20 °C pendant une période allant jusqu'à 1149 jours. À chacun des intervalles d'échantillonnage, quatre échantillons (réplicats dopés entreposés) ont été analysés en même temps qu'un échantillon témoin et deux échantillons parallèles dopés frais. Dans ces conditions, les concentrations de fluaziname ont diminué de 40 % dans les pelures humides, de 43 % dans les pommes de terre entières, de 23 % dans les croustilles et 70 % dans les granules de pommes de terre. Les données présentées dans les études de stabilité à l'entreposage en congélateur indiquaient qu'il y avait dégradation des résidus de fluaziname à -20 °C, mais qu'il y avait encore récupération (78 – 90 %) après 363 jours dans les pommes de terre entières, après 1149 dans les croustilles, 182 jours dans les pelures humides et 57 jours dans les granules de pomme de terre. On tiendra compte de cette information lors de l'ajustement des données sur les essais concernant les résidus.

Essais au champ pour les cultures
En tout 19 études supervisées au champ sur les tubercules de pommes de terre ont été effectuées de 1992 à 1994 au Canada et aux États-Unis, dans les zones 1 (7 essais), 1A (1 essai), 5 (2 essais), 5A (2 essais), 9 (2 essais), 10 (2 essais) et 11 (3 essais). Les essais étaient sous-représentés dans les régions de croissance du Canada (1A, 5B, 7A, 12, 14), mais la cohérence des valeurs résiduelles inférieures à la LQ dans tous les sites sera pondérée lorsqu'on abordera cette carence. Les plants ont été traités par application foliaire d'Allegro 500F (fluaziname à 40 % p/p) 2 à 11 fois à intervalles de 6 à 27 jours, à des doses de 0,2 à 0,5 kg m.a./ha, pour une application totale de 1,0 à 2,3 kg m.a./ha. (0,5 à 1,1 fois la dose maximale proposée sur l'étiquette). Les concentrations résiduelles de fluaziname présentes dans les tubercules de pommes de terre, recueillis 8, 14, 18, 32 et

40 jours après la dernière application, étaient toutes inférieures à la LQ de 0,01 ppm indiquée. Le DAAR de 14 jours proposé peut donc être justifié.

Aliments transformés, destinés à la consommation humaine ou animale
L'Allegro 500F [fluaziname à 40 % m/m] a été appliqué sur les pommes de terre à la dose maximale de 5,7 kg m.a./ha (2,9 fois la dose recommandée); les pommes de terre ont été transformées en pelures sèches, pelures humides, flocons, granules, pommes frites et croustilles). Une comparaison des résidus dans le produit agricole brut (PAB) avec ceux recherchés dans chaque fraction transformée n'a révélé aucune concentration apparente (toutes les valeurs se situaient en-dessous de la LQ). Des LMR additionnelles ne sont pas requises pour caractériser les résidus de fluaziname dans les fractions de pommes de terre transformées.

Viande/lait/volaille/oeufs
En supposant des limites maximales de résidus de fluaziname dans ou sur les aliments pour animaux (pommes de terre, arachides), la charge alimentaire théorique maximale, calculée pour le bétail est de 0,05 ppm pour le boeuf et le bétail laitier. En se basant sur cette exposition maximale par les aliments, la dose de 11 ppm utilisée dans l'étude sur le métabolisme des ruminants correspond à 220 fois cette valeur. D'après l'étude sur la nature des résidus chez la chèvre, les résidus préoccupants dans les produits dérivés du bétail sont le composé initial, plus les métabolites AMPA, DAPA et leurs conjugués avec les sulfamates. Dans les études sur le métabolisme chez les animaux, on n'a pas décelé de résidus de fluaziname dans le lait ni dans les tissus des chèvres laitières. Les concentrations maximales des métabolites préoccupants, déterminées dans l'étude sur le métabolisme de la chèvre, étaient de 0,224 ppm (foie), 0,027 ppm (reins), 0,02 ppm (tissu musculaire), 0,204 ppm (tissus adipeux) et 0,058 ppm (lait). En extrapolant ces valeurs à la charge maximale prévue chez le bétail, les résidus totaux prévisibles aussi bien de DAPA que d'AMPA seraient inférieurs à 1 p.p. milliard (0,001 ppm) dans le lait ainsi que dans les tissus adipeux et autres. D'après les résultats ci-dessus, les études par voie alimentaire et les limites maximales de résidus pour les produits du bétail ne sont pas requises. Si, dans le futur, on décèle des charges alimentaires significativement plus élevées, ces études seraient probablement exigées.

Évaluation du risque d'exposition par l'alimentation
Des analyses avec exposition chronique par voie alimentaire ont été effectuées afin de déterminer l'exposition et le risque résultant de l'utilisation du fluaziname sur les pommes de terre au Canada, ainsi que de la consommation d'arachides importées au Canada. Pour cette évaluation, on a fait appel aux limites maximales de résidus et on a supposé que la culture était traitée à 100 %. Les estimations du risque pour des sous-groupes représentatifs de la population se situaient dans une plage de 1,2 % à 3,9 % de la DJA. L'analyse a montré que les évaluations du risque par l'alimentation étaient inférieures au niveau de préoccupation (100 % de la DJA) pour la population en général et pour tous les sous-groupes de la population. L'exposition aiguë par voie alimentaire

pour les femmes de 13+ (DARf = 0,007 mg/kg p.c.) a été évaluée à 1,0 % à partir de toutes les utilisations alimentaires justifiées de fluaziname, et à 0,6 % pour la population totale (DARf = 0,013 mg/kg p.c.). L'utilisation actuellement proposée pour le fluaziname ne couvre que les sites d'utilisation en agriculture. Par conséquent, pour les expositions combinées, seules les voies des aliments et de l'eau potable ont été considérées. Les expositions combinées, aiguës et chroniques, ont été jugées acceptables et n'ont pas dépassé le niveau préoccupant. Une évaluation du risque de cancer sur toute la durée de vie (Q*) a été effectuée par extrapolation linéaire prudente aux faibles doses de façon à déterminer le risque de cancer. On estime que le risque de cancer pour toute la durée de vie (Q* = 0,054 mg/kg p.c.), résultant de l'exposition au fluaziname par voie alimentaire, se situe dans une plage de $7,4 \times 10^{-7}$ à $1,2 \times 10^{-6}$ pour les aliments seuls, et de $1,2 \times 10^{-6}$ à $3,2 \times 10^{-6}$ pour les aliments et l'eau, et ce dans tous les sous-groupes de la population. Bien que les risques de cancer pour toute la durée de vie dépassent légèrement notre seuil d'évaluation de risque de cancer (1×10^{-6}), le risque de cancer aussi bien d'origine alimentaire qu'aqueuse a, en l'absence de données mécanistes permettant de démontrer un effet seuil probable de cancer, été jugé acceptable. Des données mécanistes ont été requises dans le cadre d'études de toxicologie.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

Le devenir et le comportement dans l'environnement sont résumés au tableau 7.

5.1 Propriétés physico-chimiques relatives à l'environnement

On a déterminé que le fluaziname était de très peu à légèrement soluble dans l'eau, selon les pH (pH 5 : 0,13 mg/L; pH 7: 0,157 mg/L; pH 9 : 3,38 mg/L). La pression de vapeur du fluaziname à 25 °C indique que le composé serait peu volatil ($2,3 \times 10^{-5}$ Pa). La constante de la Loi d'Henry pour le fluaziname montre que ce composé chimique aura un faible potentiel de volatilisation à partir de l'eau et des surfaces humides (pH 5 : $8,11 \times 10^{-7}$ m^3/mole; pH 7 : $6,73 \times 10^{-7}$ m^3/mole; pH 9 : $3,11 \times 10^{-8}$ m^3/mole). La valeur du coefficient de partage *n*-octanol/eau pour le fluaziname indique qu'il y a potentiel de bioaccumulation (K_{oe} = 4,03). D'après sa constante de dissociation, pK_a, le composé se dissocie dans des conditions tant acides que basiques (7,22). Le spectre d'absorption du fluaziname dans l'UV et le visible montre que le composé possède un potentiel de phototransformation à des longueurs d'onde de la lumière, présentes dans l'environnement (pH 7 = λ : 342 nm, pH > 10 = λ : 343, 482 nm).

5.2 Transformation abiotique

Le fluaziname était stable à l'hydrolyse à pH 5 et 22 °C, mais il était hydrolysé à pH 7 et 9, avec respectivement des demi-vies de 42 et 5,6 jours. L'un des principaux produits de transformation de l'hydrolyse, le CAPA, a été formé à pH 7 et 9. La demi-vie de phototransformation du fluaziname sur un sol de loam sableux à 25 °C était de 22,2 jours, et il n'y avait aucun produit de transformation majeur. La phototransformation du fluaziname dans une solution aqueuse stérile à pH 5, à 25 °C, était rapide, avec une demi-

vie de 2,5 jours. La demi-vie dans les études sur la photolyse était supérieure à 7 jours dans le sol. La transformation abiotique est donc une importante voie de transformation dans l'eau.

5.3 Biotransformation

Les résultats des études de biotransformation avec le fluaziname dans un sol de loam sableux, en milieu aérobie, à 20 °C et à raison de 1 kg/ha, ont donné des demi-vies de 72 et de 38 jours respectivement pour les composés radiomarqués sur le phényle et le pyridyle; il n'y avait aucun produit de transformation majeur. À la dose de 5 kg/ha, le sol de loam sableux a donné respectivement des demi-vies de 120 et 150 jours, avec un produit de transformation majeur, l'HYPA. Le sol de loam sableux à 10 °C et à la dose de 1 kg/ha a donné des demi-vies de 200 et 160 jours respectivement pour les deux composés marqués, sans produit de transformation majeur. Un sol de loam sableux dans des conditions aérobies, à 20 °C et à la dose de 1 kg/ha, a produit respectivement des demi-vies de 200 et 152 jours, sans produit de transformation majeur.

Les résultats des études de biotransformation avec le fluaziname dans le sol de loam sableux, dans des conditions anaérobies et sans pré-incubation aérobie, à 20 °C et à 1 kg/ha, indiquent des demi-vies de 4,5 jours pour les deux composés radiomarqués, avec deux produits de transformation majeurs : MAPA et DAPA. Le même sol, avec une période pré-incubation de 30 jours avant l'application des conditions anaérobies, a donné des demi-vies de 32 jours, avec un produit de transformation majeur, l'HYPA. Tous les produits de transformation ont atteint une concentration maximale, pour décliner jusqu'à < 1 % à la fin de l'essai (jour 183). Ces résultats montrent que le fluaziname sera de légèrement persistant à persistant dans un sol aérobie, selon le système de classification de Goring et al. (1975). Dans des conditions environnementales appropriées, le fluaziname sera légèrement persistant dans un sol anaérobie.

Les résultats des études de biotransformation dans un système aérobie eau-sédiments (rapport eau/sédiments de sable loameux de 9 à 1) de l'Ohio, à 25 °C, indiquaient des demi-vies de 20 et 32 heures respectivement pour les composés radiomarqués sur le phényle et le pyridyle, avec formation des produits de transformation majeurs suivants : DCPA, CAPA, DAPA et AMPA. Un second système eau-sédiments (2,5:1 pour eau/sédiments), avec des sédiments de sable loameux et de loam sableux, à 25 °C, a donné respectivement des demi-vies de 2,9 et 3,2 jours pour les composés radiomarqués sur le phényle et le pyridyle, avec formation des produits de transformation majeurs DAPA et AMPA dans les sédiments de sable loameux, et AMPA dans les sédiments de loam sableux. La demi-vie du fluaziname dans un système anaérobie eau-sédiments, à 25 °C (7,5:1 pour le rapport eau sur sédiments de sable) était inférieure à un jour pour les deux composés radiomarqués, avec formation des produits de transformation majeurs DAPA, AMPA et SDS-67200 et détection d'une radioactivité non identifiée, représentant jusqu'à 67 % du bilan matière. Ces résultats montrent que le fluaziname ne sera pas persistant dans des systèmes aquatiques aérobies et anaérobies, selon le mode de classification de McEwan et de Stephenson (1979). Tous les produits de transformation

avaient décliné à la fin de l'essai (jour 30), à l'exception du DAPA qui demeurait présent jusqu'à 19 % au jour 30.

5.4 Mobilité

Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} pour le fluaziname dans quatre sols (sable, sable loameux, loam silteux et argile) se situaient respectivement dans des plages de 11 à 43 mL/g et de 1705 à 2316 mL/g. Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} pour le produit de transformation HYPA dans six sols (un sable loameux, trois loams sableux, un sable grossier et un loam limono-argileux) se situaient respectivement dans des plages de 4,3 à 26 mL/g et de 450 à 1667 mL/g. Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} pour le produit de transformation CAPA, dans quatre sols (loam silteux, sable loameux, loam sableux et argile silteuse) se situaient respectivement dans des plages de 5 à 67 mL/g et de 1284 à 3784 mL/g. Ces résultats indiquent que, d'après les valeurs K_d et K_{co}, le fluaziname sera légèrement mobile dans les sols de sable, et peu mobiles dans les sols de sable loameux, de loam silteux ou d'argile. Toujours d'après ces mêmes valeurs d'adsorption K_d et K_{co}, l'HYPA sera de faiblement à légèrement mobile dans des sols de loam sableux, et faiblement mobile dans des sols de loam limono-argileux, de sable loameux et de loam sableux, et enfin modérément mobile dans des sols de sable grossier; le CAPA sera faiblement mobile dans des sols de loam silteux, de sable loameux et de loam sabieux, et il sera légèrement mobile dans des sols d'argile silteux, d'après le système de classification de Goring et al. (1975). Les résultats d'une étude de lessivage avec un « sol vieilli » montrent que moins de 5 % de la radioactivité du phényle et du pyridyle était présente à > 10 cm de profondeur dans le sol, aussi bien dans les sols de loam sableux que de sable loameux. D'après les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry, le fluaziname est faiblement volatil, avec un bas potentiel de volatilisation dans des conditions alcalines.

5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions du terrain

Les résultats des études de dissipation et d'accumulation effectuées dans les champs au Canada (Écorégions 5.1 et 5.2) ont montré que le fluaziname était modérément persistant dans le sol, avec des valeurs TD_{50} de 81,5 et 95 jours, et une rémanence significative (jusqu'à 52 %) de résidus d'une saison à l'autre. Le principal produit de transformation, l'HYPA, était présent à tous les sites étudiés au Canada et aux États-Unis. À l'un des sites canadiens, les concentrations d'HYPA du sol avaient tendance à augmenter vers la fin de l'étude (jour 270), atteignant 8 % de fluaziname. À l'autre site canadien, l'HYPA demeurait stable entre les jours 0 et 99, représentant 3 – 6 % de résidus de fluaziname, et augmentait au jour 268, où il demeurait à 12 – 15 % de résidus de fluaziname, pour se maintenir à cette valeur jusqu'à la fin de l'étude (jour 367). Il n'y avait aucune preuve de lessivage de fluaziname ou d'HYPA à travers les couches de sol. Les études sur la dissipation effectuées aux États-Unis (Écorégions 9.2 et 6.2) ont donné respectivement des valeurs TD_{50} de 19 et de 33 jours. Vers la fin de l'étude, les concentrations du produit de transformation HYPA avaient tendance à diminuer dans le sol à l'un des sites des États-Unis, baissant à 5,8 % de fluaziname. À l'un des sites américains, l'HYPA a atteint

15 % le jour 7 pour ensuite diminuer jusqu'à 0,9 %, seulement, au jour 357. Les analyses des produits CAPA et MAPA n'étaient pas comprises dans les études canadiennes au champ, mais on estime que ces produits de transformation ne devraient pas atteindre des concentrations supérieures à 10 % si on se base sur les données obtenues au champ et en laboratoire.

5.6 Bioaccumulation

Des crapets arlequins (*Lepomis macrochirus*) ont été exposés au fluaziname marqué au ^{14}C sur le noyau phényle et pyridyle dans une étude de bioconcentration, comprenant une phase d'absorption (exposition) de 35 jours et d'une phase de dépuration de 21 jours. À la fin de la phase d'absorption, les concentrations tissulaires moyennes de ^{14}C-fluaziname pour les deux types de radiomarquage se situaient dans des plages de 3,9 à 230 µg/kg de filet, de 39 à 790 µg/kg de poisson entier, et de 56 à 1200 µg/kg de viscères. Les facteurs de bioconcentration (FBC) quotidiens pour les deux types de radiomarquage se situaient dans des plages de 5,8 à 348, de 58 à 1220 et de 84 à 1850 respectivement pour le filet, le poisson entier et les viscères. À la fin de la phase de dépuration de 21 jours, environ 67 à 81 % des deux types de composés radiomarqués ont été éliminés dans le filet, le poisson entier et les viscères. D'après les données relatives au poisson entier, les valeurs de la constante de la vitesse d'absorption (K_1) se situaient entre 114 et 117 µg/kg de poisson par µg/L d'eau par jour pour les deux types de radiomarquage, et la valeur de la constante (K_2) de la vitesse de dépuration correspondante (pour 50 % de dépuration) se situait entre 0,11 et 0,14; les facteurs de bioconcentration variaient de 827 à 1018, et le temps pour atteindre 90 % d'état d'équilibre était de 17 à 20 jours pour les deux composés radiomarqués. Au cours de l'étude, il ne s'est formé aucun métabolite d'importance majeure. Les produits de transformation mineurs (AMPA, MAPA, DAPA et UK-1 [métabolite inconnu]), ont atteint ≤ 5 % à la fin de l'essai aussi bien dans les filets que dans les viscères. Aux jours 28 et 35 de l'étude, le fluaziname représentait ≥ 1,7 % dans les tissus tant des viscères que du filet. On en arrive à la conclusion que le fluaziname est rapidement absorbé par le crapet arlequin (K_{ce} : 4,03), ce qui correspond à un FBC de 827 à 1018, dont la majeure partie est excrétée sous la forme du composé initial. Il y a jusqu'à 50 % de dépuration du composé initial en l'espace de 5 à 6 jours.

5.7 Résumé des données sur le devenir et le comportement dans l'environnement terrestre

On a déterminé que le fluaziname était très peu à faiblement soluble dans l'eau, ce qui est un indicateur de faible potentiel de lessivage. La pression de vapeur et la constante de la loi d'Henry du fluaziname montrent que ce composé serait considéré comme étant faiblement volatil. Le spectre d'absorption du fluaziname dans l'UV et le visible indique que ce composé peut faire l'objet d'une phototransformation à des longueurs d'onde de la lumière que l'on retrouve dans l'environnement; cependant, la demi-vie de la phototransformation du fluaziname sur le sol était de 22,2 jours, sans produits de transformation majeur, ce qui montre qu'il ne s'agit pas d'une importante voie de transformation dans le sol. En milieu alcalin, l'hydrolyse est probablement une voie

importante de transformation, avec production de CAPA, un produit de transformation d'importance majeure.

Les résultats des études sur la biotransformation du fluaziname en milieu aérobie dans un sol de loam sableux à diverses doses et températures (20 °C et 1 kg/ha pour une demi-vie de 38 – 72 jours; 20 °C et 5 kg/ha pour une demi-vie de 120 à 150 jours; 10 °C et 1 kg/ha pour une demi-vie de 160 – 200 jours, cela s'appliquant aux deux composés radiomarqués) et dans un sol de sable loameux (20 °C et 1 kg/ha pour une demi-vie de 162 – 200 jours) montrent que le fluaziname sera légèrement persistant à persistant (Goring et al., 1975). Le principal produit de transformation transitoire, l'HYPA, a été formé dans le sol de loam sableux à 5 kg/ha et 20 °C.

Les résultats des études de biotransformation avec le fluaziname dans un sol de loam sableux en milieu anaérobie (demi-vie : 4,5 jours pour les deux composés radiomarqués) et de pré-incubation en milieu aérobie (demi-vie : 32 jours pour les deux composés radiomarqués) montrent que le fluaziname sera non persistant à légèrement persistant (Goring et al., 1975). Il y avait formation des importants produits de transformation transitoires suivants : HYPA, MAPA et DAPA.

Les valeurs K d'adsorption pour le fluaziname (1705 à 2316 mL/g), l'HYPA (450 à 1667 mL/g) et le CAPA (1289 à 3784 mL/g) dans divers types de sols (sable, sable loameux, loam silteux et argile) indiquent que le fluaziname aura une légère mobilité dans les sols de sable et une faible mobilité dans le sable loameux, le loam silteux et l'argile; l'HYPA aura une mobilité de faible à légère dans les sols de loam sableux, une faible mobilité dans les sols de loam limono-argileux, de sable loameux et de loam sableux, et une mobilité modéré dans les sols de sable; enfin, le CAPA aura une faible mobilité dans les sols de loam silteux, de sable loameux et de loam sableux, et une mobilité légère dans les sols d'argile silteuse. Les résultats de l'étude de lessivage sur colonne de « sol vieilli » indiquent que moins de 5 % de la radioactivité du phényle et du pyridyle était présente à une profondeur de sol inférieure à 10 cm aussi bien dans les sols de loam sableux que de sable loameux.

Les résultats des études sur la dissipation et l'accumulation dans les champs, réalisées au Canada, montrent que le fluaziname est modérément persistant dans le sol, avec des valeurs TD_{50} de 81,5 et 95 jours, une quantité importante de résidus se retrouvant d'une saison à l'autre. Le principal produit de transformation, l'HYPA, était présent à l'un des sites des champs canadiens et atteignait un maximum de 15 %. L'HYPA était un produit de transformation mineur à l'autre site canadien. Il n'y avait aucun signe de lessivage de fluaziname ou d'HYPA à travers les couches de sol. Les études de dissipation au champ, réalisées aux États-Unis, ont donné des valeurs TD_{50} de 19 et 33, ce qui est révélateur d'une légère persistance. L'HYPA était présent comme produit de transformation majeur à l'un des sites américains, atteignant une valeur de 15 %. L'HYPA était un produit de transformation mineur à l'autre site américain. Les études tant au champ qu'en laboratoire montrent que le fluaziname est modérément persistant et qu'il ne présente qu'un faible potentiel de lessivage.

5.8 Résumé des données sur le devenir et le comportement dans l'environnement aquatique

Il y a eu hydrolyse très rapide du fluaziname dans des conditions alcalines (à pH 9, demi-vie de 5,6 jours; à pH 7, demi-vie de 42 jours) et formation d'un produit majeur, le CAPA. La phototransformation du fluaziname à pH 5 était rapide (demi-vie de 2,5 jours). La phototransformation abiotique et l'hydrolyse dans de l'eau alcaline constituent d'importantes voies de transformation.

Les résultats de deux études de biotransformation dans un système eau-sédiments aérobie (demi-vies ≤ 3,2 jours) et anaérobie (demi-vie < 1 jour) ont montré que le fluaziname sera non persistant dans des systèmes aquatiques aérobies et anaérobies, selon le mode de classification de McEwan et Stephenson (1979). Dans l'étude avec le système aérobie eau-sédiments, il y avait présence de plusieurs produits de transformation transitoires majeurs : DCPA, CAPA, DAPA et AMPA. Dans l'étude anaérobie, il y avait présence des produits de transformation majeurs suivants : DAPA, AMPA et SDS-67200.

Le K_{oe} pour le fluaziname montre qu'il existe un certain potentiel de bioaccumulation. Les facteurs de bioconcentration (FBC) du fluaziname chez le crapet arlequin étaient de 5,8 – 273 µg/kg dans le filet, de 94 – 1410 µg/kg dans les viscères et de 58 – 960 µg/kg dans le poisson entier, à 1 µg/L pour les deux composés radiomarqués. À la fin de l'essai, il y avait dépuration de 67, 81 et 78 % du fluaziname respectivement dans le filet, les viscères et le poisson entier. Le temps nécessaire pour 50 % de dépuration était donc court (5 à 6 jours).

5.9 Concentrations prévisibles dans l'environnement

Les concentrations de fluaziname dans divers compartiments environnementaux, ont été évaluées à l'aide de calculs utilisant les scénarios d'exposition maximale. On a supposé que, d'après la dose spécifiée sur l'étiquette de l'Allegro 500F, on utilise un maximum de 4,0 L/ha par année, à 500 g m.a. (fluaziname)/L à des intervalles de 7 – 10 jours, ce qui équivaut à 2000 g m.a./ha par année.

5.9.1 Sol

En supposant une densité volumique de 1,5 g/cm^3 pour le sol, une profondeur de sol de 15 cm, la pulvérisation sur le sol nu et une demi-vie de 200 jours par biotransformation aérobie dans le sol à des intervalles de pulvérisation de 10 jours, la concentration prévue dans l'environnement prévisible (CPE) de résidus dans le sol, à des intervalles de pulvérisation de 10 jours, serait de 0,764 mg m.a./kg de sol. L'étude sur la biotransformation dans le sol a été incorporée pour l'obtention de la CPE, car il s'agissait de la valeur la plus prudente disponible et les études ont été réalisées sur des parcelles cultivées.

5.9.2 Réseau aquatique

Pulvérisation directe à la surface de l'eau
En supposant une masse volumique de 1 g/mL, une profondeur d'eau de 30 cm et un scénario où il y a pulvérisation du produit sur une formation d'eau, avec une demi-vie de 3,2 jours par biotransformation dans un système eau/sédiments aérobie et des intervalles de pulvérisation de 10 jours, la CPE dans l'eau serait de 0,075 mg m.a./L d'eau.

Eau potable
En se basant sur le mode potentiel d'utilisation du fluaziname dans des secteurs de culture de la pomme de terre, on a calculé les concentrations de résidus de fluaziname dans les sources d'eau potable de ces secteurs à l'aide des modèles PRZM/EXAM (pour l'eau de surface) et LEACHM (eau souterraine). On a appliqué aux modèles les scénarios agricoles pertinents et le profil environnemental du fluaziname. Il n'y a pas lessivage du fluaziname dans l'eau souterraine sur la période de simulation de 20 années (0,00 µg/L). Les concentrations aiguës dans l'eau de surface sont de 13,1 et 14,55 µg/L respectivement dans le bassin et le réservoir creusé, et les concentrations chroniques s'établissent respectivement à 0,77 et 0,41 µg/L également dans le bassin et le réservoir creusé (tableau 8).

5.9.3 Végétation et autres sources alimentaires

Le demandeur n'a pas présenté de données concernant les concentrations de fluaziname sur les cultures immédiatement après la pulvérisation. Les concentrations de résidus sur les végétaux ont donc été évaluées à l'aide d'un nomogramme mis au point par l'EPA à partir des données d'Hoerger et Kenaga (1972) et de Kenaga (1973) modifiées par Flether et al. (1994) et en utilisant la dose maximale de fluaziname (2000 mg m.a./kg) spécifiée sur l'étiquette canadienne à des fins d'estimation du risque écologique (Urban et Cook, 1986) (tableau 9). Comme aucune information n'était disponible au sujet de la dissipation du fluaziname sur les sources alimentaires de la faune sauvage, on a supposé qu'il n'y avait aucune dissipation. On a également calculé un rapport de conversion de poids humide en poids sec.

En se basant sur le mode potentiel d'utilisation du fluaziname dans des secteurs où on cultive la pomme de terre, on a calculé les concentrations de résidus de fluaziname dans les sources d'eau potable de ces secteurs à l'aide des modèles PRZM/EXAM (pour l'eau de surface) et LEACHM (eau souterraine). On a appliqué aux modèles des scénarios prudents et le profil environnemental du fluaziname. Les valeurs obtenues prévoient qu'il n'y aura pas lessivage du fluaziname dans l'eau souterraine sur la période de simulation de 20 années, pour l'ensemble des 11 scénarios de niveau 1(différentes dates de pulvérisation) [0.00 µg/L]), et qu'il n'y aura aucun problème concernant les résidus dans l'eau potable (conc. aiguës de 13,1 et 14,5 µg/L respectivement dans le bassin et le réservoir creusé; conc. chroniques de 0,7 et de 0,41 µg/L respectivement dans le bassin et le réservoir creusé).

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur des espèces terrestres

Le tableau 10 présente les effets du fluaziname sur les organismes terrestres.

Lombrics - La CL_{50} 28 jours et la concentration sans effet observable (CSEO), valeurs basées sur le taux de mortalité attribuable au fluaziname technique chez les lombrics, étaient respectivement > 1000 et égale à 100 mg m.a./kg de substrat artificiel; la CSEO basée sur le poids corporel était de 10 mg m.a./kg de substrat. Le fluaziname, à une concentration supérieure ou égale à 100 mg m.a./kg de substrat, est considéré comme étant non létal pour les lombrics. La CSEO 14 jours, basée sur la mortalité, et la CL_{50} de la préparation commerciale Allegro 500F (à 40 % de fluaziname), étaient respectivement de 1376 et > 1376 mg m.a./kg de substrat. Une baisse du poids corporel a été observée à 138 et à 1376 mg de produit/kg de substrat. Ainsi, la CSEO basée sur les effets sublétaux était < 138 mg de produit/kg de substrat.

Abeilles domestiques - La DL_{50} 48 h orale aiguë et la CSEO du fluaziname pour les abeilles domestiques étaient > 100 µg/abeille. La DL_{50} 48 h de contact et la CSEO pour le fluaziname étaient respectivement > 200 µg m.a./abeille et égale à 200 µg m.a./abeille. Selon le système de classification d'Atkins et al. (1981), le fluaziname est classé comme non toxique pour les abeilles si on considère la toxicité aiguë orale et de contact.

Oiseaux - Pour le colin de Virginie, la DL_{50} 14 jours orale aiguë et la DSEO basées sur la mortalité attribuable au fluaziname étaient respectivement de 1782 et de 500 mg m.a./kg p.c. Par contre, il n'y avait pas de cas de mortalité dans l'étude sur le canard colvert. La DL_{50} 14 jours orale aiguë et la DSEO basées sur le taux de mortalité chez le canard colvert étaient respectivement > 4190 et de 4190 mg m.a./kg p.c. La DL_{50} 5 jours par voie alimentaire et la DSEO basées sur la mortalité attribuable au fluaziname chez le colin de Virginie étaient respectivement > 10 500 et de 2480 mg m.a./kg d'aliments; la DL_{50} et la DSEO basées sur la mortalité attribuable au fluaziname chez le canard colvert étaient respectivement > 10 600 et de 5230 mg m.a./kg d'aliments. La CSEO 5 jours basée sur le gain de poids corporel était de 5230 mg m.a./kg d'aliments aussi bien chez le colin de Virginie que chez le canard colvert. Selon la classification de l'EPA (1985), le fluaziname est considéré modérément toxique, par exposition orale aiguë, pour le colin de Virginie, pratiquement non toxique, par exposition alimentaire, pour le colin de Virginie, et pratiquement non toxique, par exposition orale aiguë et alimentaire subaiguë, pour le canard colvert. Lors d'une étude de la reproduction sur une génération, le fluaziname a été la cause de mortalité parentale (CSEO : 750 mg m.a./kg d'aliments chez les deux espèces), d'insuffisance de poids corporel (CSEO : 1500 et 1000 mg m.a./kg d'aliments respectivement pour le colin de Virginie et le canard colvert) et de consommation alimentaire réduite (CSEO : 750 et 1000 mg m.a./kg d'aliments respectivement pour le colin de Virginie et le canard colvert). Le fluaziname a également entraîné des effets, attribuables au traitement, sur la capacité de reproduction du colin de Virginie, notamment sur la viabilité de l'embryon (CSEO : 750 mg m.a./kg d'aliments), le taux

d'éclosion et la survie des petits de 14 jours (CSEO : 500 mg m.a./kg d'aliments), ainsi que sur la capacité de reproduction du canard colvert, notamment sur la production d'oeufs, la viabilité des embryons, la survie des petits de 14 jours (CSEO : 500 mg m.a./kg d'aliments) et le taux d'éclosion (CSEO : 750 mg m.a./kg d'aliments). Les effets sur la reproduction constituaient donc les paramètres les plus sensibles.

Mammifères - Le fluaziname a été considéré comme faiblement toxique, par exposition orale aiguë, chez le rat (DL_{50} > 5000 mg/kg p.c.), et légèrement irritant pour la peau. Dans des études de 4 semaines par voie alimentaire, la DSENO pour le fluaziname chez les rats se chiffrait à 50 ppm (équivalant à 5,1 mg/kg par jour et à 5,3 mg/kg par jour respectivement chez les mâles et les femelles). Dans des études de 90 jours par voie alimentaire, la DSENO du fluaziname pour les rats était de 50 ppm (équivalant à 3,8 mg/kg par jour et 4,3 mg/kg par jour respectivement chez les mâles et les femelles); la DSENO était de 10 mg/kg par jour pour le chien. Dans l'étude sur la reproduction avec les rats, sur plusieurs générations (effets sur la gestation et le foetus), le fluaziname a causé des effets nocifs. La DSENO parentale était de 20 ppm (équivalant à 1,9 mg/kg par jour d'après la pathologie hépatique chez les femelles F1. La DSENO sur la reproduction était de 100 ppm (équivalant à 10,6 mg/kg par jour) d'après le nombre réduit de sites d'implantation et la taille plus faible des portées au jour 4 post-partum pour les femelles F1. La DSENO sur le développement toxique était de 100 ppm (équivalant à 8,4 mg/kg par jour) d'après le ralentissement du gain de poids corporel pendant la lactation chez les petits tant F1 que F2.

Végétaux terrestres - On a réalisé une étude de niveau I, à 0 (témoin à l'acétone et à l'eau) et à 1500 g m.a./ha, pour déterminer les effets du fluaziname sur la germination, la levée des semis et la vigueur végétative des cultures de quatre espèces de monocotylédones (maïs [Zea mays], avoine [*Avena sativa*], oignon [*Allium cepa*], sorgho [*Sorghum bicolor*]), et de six espèces de dicotylédones (concombre [*Cucumis sativus*], radis [*Raphanus sativus*], tomate [*Lycopersicon esculentum*], soja [*Glycine max*] et moutarde [*Brassica kaber*]) ainsi que de sarrasin (*Fagopyrum esculentum*). La CE_{25} et la CSEO, basées sur la germination, la levée et le poids à l'état frais, étaient > 1500 g m.a./ha. Une étude supplémentaire de niveau I sur la vigueur végétative a été réalisée avec les mêmes espèces de végétaux, à 0 et 1500 g m.a./ha. Dans l'ensemble, il y avait 29,5 % d'inhibition du poids végétal chez les plants de concombre exposés à 1500 g m.a./ha. La CSEO pour toutes les espèces testées était > 1500 g m.a./ha. L'étude de niveau II sur la vigueur végétative a été réalisée avec le concombre à des concentrations se situant dans la plage de 0 à 1500 g m.a./ha. Contrairement à l'étude de niveau I, il y avait chez les plants de concombre stimulation de la croissance à toutes les concentrations testées. Ainsi, la CE_{25} est évaluée à 1500 g m.a./ha d'après la valeur la plus prudente provenant de l'étude de niveau I.

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

Le tableau 11 présente les effets du fluaziname sur les organismes aquatiques.

Eau douce

Daphnidés - Dans une étude avec écoulement en continu, la CSEO aiguë 48 h basée sur la mortalité et la CL_{50} de fluaziname pour *Daphnia magna* étaient, lors d'un essai, respectivement de 54 et de 220 µg m.a./L (IC à 95 % : 190 – 280 µg m.a./L). La CSEO 48 h basée sur le taux de mortalité et la CL_{50} pour la même espèce dans un essai statique étaient respectivement < 55,5 et de 220 µg m.a./L (IC à 95 % : 197 – 246 µg m.a./L). D'après les résultats de ces études, le fluaziname serait classé comme très toxique pour les daphnidés compte tenu du système de classification de l'EPA. La CSEO chronique 21 jours et la CL_{50} d'après la mortalité parentale chez les daphnidés étaient respectivement de 68 et > 140 µg m.a./L. La CSEO, basée sur la reproduction (nombre de jeunes produits par une femelle), du fluaziname pour les daphnidés était de 140 µg m.a./L.

Poissons - Les CL_{50} 96 h chroniques du fluaziname pour les jeunes truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) dans deux études séparées étaient respectivement de 111 µg m.a./L (IC à 95 % : 100 – 130 µg m.a./L) et de 36 µg m.a./L (IC à 95 % : 33 – 56 µg m.a./L). Les conditions du bassin étaient les mêmes dans les deux études, à l'exception de la dureté qui se situait dans des plages de 50 – 56 et de 28 – 30 mg/L de $CaCO_3$ respectivement dans la première et la seconde étude. Les valeurs correspondantes de la CSEO, basées dans les deux études sur le taux de mortalité, étaient respectivement de 64 et 28 µg m.a./L. La CL_{50} chronique 96 h du fluaziname pour les jeunes crapets arlequins (*Pimephales promelas*), dans des conditions d'écoulement continu, était de 55 µg m.a./L. La CSEO correspondante, basée sur la mortalité, était de 21 µg m.a./L. D'après les résultats de ces études, le fluaziname serait classé comme produit possédant une toxicité élevée à très élevée pour la truite arc-en-ciel et très élevée pour le crapet arlequin selon le système de classification de l'EPA (1985). La CSEO chronique 34 jours aux premiers stades de la vie de la tête-de-boule, basée sur la mortalité et le taux d'éclosion était respectivement de 5,3 et 10 µg m.a./L. La $CSEO_{génération\ F0}$ chronique 278 jours sur tout le cycle de vie, d'après les taux de survie et de reproduction, était respectivement de 6,4 et de 2,9 µg m.a./L. La $CSEO_{génération\ F1}$, basée sur le taux d'éclosion était de 0,69 µg m.a./L. D'après les résultats de cette étude, la valeur de référence toxicologique la plus sensible était le taux d'éclosion dans la génération F_1.

Algues - La CE_{50} chronique 96 h de fluaziname pour les algues vertes, *Selenastrum capricornutum*, d'après la densité cellulaire, la biomasse (aire sous la courbe) (E_bC_{50}) et le taux de croissance (E_rC_{50}) était respectivement de 0,18, 0,15 et > 0,20 mg m.a./L. Les valeurs correspondantes de CSEO étaient respectivement de 0,048, 0,048 et 0,082 mg m.a./L. L'effet toxicologique le plus sensible était la biomasse (CSEO : 0,048 mg m.a./L).

La CE_{50} 7 jours du fluaziname pour la lentille d'eau gibbeuse, *Lemna gibba*, d'après le nombre de frondes et la biomasse (E_bC_{50}) était dans les deux cas > 53,6 µg m.a./L. La CSEO, basée sur le nombre de frondes et la biomasse, était là aussi dans les deux cas de 28,8 µg m.a./L.

Eau marine

Crevette - La CSEO 96 h, basée sur la mortalité et la CL_{50} du fluaziname pour la crevette mysidacé (*Mysidopsis bahia*) était respectivement de 13 et de 39 µg m.a./L. D'après les résultats de cette étude, le fluaziname est classé comme étant très toxique pour la crevette mysidacé selon le système de classification de l'EPA (1985).

Huître - La CSEO 96 h et la CE_{50}, basées sur le dépôt de fluaziname (pur à 96,8 %) sur la coquille de l'huître américaine (*Crassostrea virginica*), étaient respectivement de 1,4 et 4,0 µg/L. D'après les résultats de cette étude le fluaziname serait classé comme produit d'une toxicité très élevée pour l'huître américaine, selon le système de classification de l'EPA (1985).

Poisson - La CSEO 96 h basée sur la mortalité et la CL_{50} du fluaziname pour les jeunes tête-de-boule (*Cyprinodon variegatus*) étaient respectivement de 80 et de 120 µg m.a./L (à un IC de 95 % : 80 à 240 µg m.a./L). D'après les résultats de cette étude, le fluaziname est classé comme très toxique pour la tête-de-boule (*Cyprinodon variegatus*), selon le système de classification de l'EPA (1985).

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Ces données ne sont pas requises actuellement par l'ARLA.

6.4 Caractérisation des risques

6.4.1 Comportement dans l'environnement

Le fluaziname est relativement stable à l'hydrolyse, à pH 5 et pH 7, mais il est rapidement hydrolysé à pH 9 et sa phototransformation est rapide dans le systèmes aqueux. Le fluaziname est non persistant à légèrement persistant dans les systèmes aquatiques aérobie et anaérobie. Le fluaziname est non persistant dans un sol anaérobie, et légèrement persistant à persistant dans un sol aérobie. Dans les conditions du terrain, le fluaziname était légèrement persistant à modérément persistant, selon l'emplacement et la température du site, avec plus de 52 % de rémanence de résidus d'une saison à l'autre. Le fluaziname possède un très faible potentiel de lessivage à travers le sol. Les principales voies de transformation sont la biotransformation dans le sol et le milieu aquatique ainsi que la phototransformation dans le milieu aquatique et l'hydrolyse. Le fluaziname est facilement absorbé par les poissons, mais est dépuré à l'état non métabolisé dans les 6 jours après l'absorption. Le fluaziname possède un faible potentiel de volatilisation à partir de l'eau et des sols humides. Dans la plupart des conditions de sol et de systèmes eau/sédiments en laboratoire, les quantités des principaux produits de transformation

(HYPA, CAPA, MAPA et AMPA) avaient baissé à la fin de l'essai, ce qui indique une persistance de faible à modérée. Le principal produit de transformation de l'hydrolyse, le CAPA, augmentait encore à la fin de l'essai. Dans les conditions terrestres au champ, seul l'HYPA se formait à raison de plus de 10 % et baissait ensuite à < 1 % après 365 jours.

6.4.2 Organismes terrestres

Lombric - D'après la CSEO (mortalité) et la CL_{50} pour le lombric (respectivement 100 et > 1000 mg m.a./kg de p.s. de substrat) et la CPE maximale de fluaziname dans le sol (0,764 mg m.a./kg sol), le fluaziname ne présente qu'un risque mortel négligeable pour les lombrics à la dose maximale proposée. Le quotient de risque (CPE/CSEO) est de 0,0076. Au niveau de la perte de poids (CSEO : 10 mg m.a./kg de substrat), le fluaziname ne présente, à la dose maximale proposée, qu'un risque négligeable pour les lombrics. Le quotient de risque (CPE/CSEO) est de 0,0764. Comme la CPE maximale pour l'Allegro 500F dans le sol est de 1,91 mg m.a./kg sol (0,764 mg m.a./kg de sol ÷ 0,40 [% de m.a.]) et que la CSEO (mortalité) et la CL_{50} étaient respectivement de 1376 et > 1376 mg de produit/kg p.s. de substrat, on peut dire aussi que l'Allegro 500F ne présente, à la dose maximale proposée, qu'un risque négligeable pour la mort des lombrics. Le quotient de risque (CPE/CSEO) est de 0,0014.

Abeille domestique - Les DL_{50} chroniques 48 h, par contact et voie orale, de fluaziname étaient respectivement > 200 et > 100. Les valeurs CSEO correspondantes étaient de 200 et de 100 µg m.a./abeille. Selon Atkins et al (1981), le fluaziname ne présente qu'un risque négligeable pour les abeilles domestiques.

Oiseaux à l'état sauvage - Les oiseaux à l'état sauvage, comme le canard colvert et le colin de Virginie, pourraient être exposés aux résidus de fluaziname, par suite de l'entraînement de produit pulvérisé par le vent ou encore de la consommation de végétaux ou de proies contaminés par la pulvérisation. Le régime alimentaire du canard colvert peut comprendre environ 30 % d'arthropodes et 70 % de graines (EPA, 1993). Celui du colin de Virginie peut renfermer environ 30 % de petits insectes, 15 % de produits de cultures fourragères et 55 % de graines et de semences. Etant donné que, dans le cas du canal colvert, les CPE de fluaziname sur les arthropodes et les graines sont respectivement de 67,64 et de 67,40 mg m.a./kg p.s. (tableau 12), l'ingestion estimative, par le canard, de fluaziname provenant de sources alimentaires contaminées peut être calculée comme suit :
(0,3 × 67,64) + (0,70 × 67,40) = 67,47 mg m.a./kg p.s.

Étant donné que, dans le cas du colin de Virginie, les CPE de fluaziname sur les petits insectes, les cultures fourragères, les graines et les semences sont respectivement de 395,19, 1296,01 et 67,64 mg m.a./kg p.s. (tableau 12), l'ingestion estimative de fluaziname par le colin de Virginie via les sources alimentaires contaminées peut être calculée comme suit :
(0,3 × 395,19) + (0,15 × 1296,0) + (0,55 × 67,40) = 350,03 mg m.a./kg p.s.

Études sur la toxicité chronique par voie orale - Dans l'étude sur la toxicité chronique du fluaziname par voie orale chez le colin de Virginie, la moyenne du poids corporel d'un individu (MCI) chez les colins du groupe témoin était de 0,193 kg p.c./individu, alors que la consommation alimentaire (CA) moyenne était de 0,019 kg de p.s. d'aliments/individu par jour. L'absorption quotidienne potentielle (AQ = CA × CPE) obtenue par calcul était de 6,65 mg m.a./individu par jour. La DL_{50} et la DSEO étaient respectivement de 1782 et de 500 mg m.a./kg p.c. À l'échelle individuelle, la DL_{50} (individuelle) (= DL_{50} × MCI) était de 343,9 mg m.a./individu, et la DSEO, basée sur la mortalité (individuelle) (= CSEO × MCI) se chiffrait à 96,5 kg p.c./individu. D'après l'absorption quotidienne (AQ), la DL_{50} (individuelle) et la CSEO (individuelle), il faudrait qu'un colin de Virginie consomme pendant au moins 14,5 jours (96,5 kg p.c./individu ÷ 6,65 mg m.a./individu par jour) des aliments contaminés pour atteindre la dose équivalant à celle administrée par gavage en laboratoire ne produisant aucun effet observable sur la population du laboratoire. Étant donné qu'il faut plus d'une journée pour atteindre la CSEO relative à la mortalité, le fluaziname ne présente qu'un risque négligeable pour le colin de Virginie.

Dans l'étude de toxicité chronique du fluaziname pour les canards colverts, la MCI moyenne du canard colvert dans le groupe témoin était de 1,06 kg p.c./individu, alors que la consommation alimentaire (CA) moyenne se chiffrait à 0,071 kg p.s. d'aliments/individu par jour. L'absorption quotidienne potentielle de fluaziname (AQ = CA × CPE), obtenue par calcul, était de 4,79 mg m.a./individu par jour. La DL_{50} et la DSEO étaient respectivement > 4190 et = 4190 mg m.a./kg p.c. À l'échelle individuelle, la DL_{50} et la CSEO, basées sur la mortalité et le poids corporel individuel (= DL_{50} × MCI), étaient toutes deux de 4441,4 mg m.a./individu. Si on se base sur l'AQ, la DL_{50} (individuelle) et la CSEO (individuelle), il faudrait qu'un canard colvert consomme des aliments contaminés pendant au moins 925 jours pour atteindre la dose équivalant à celle administrée par gavage en laboratoire ne produisant aucun effet observable sur la population du laboratoire. Étant donné qu'il faut plus d'une journée pour atteindre la CSEO relative à la mortalité, le fluaziname ne présente qu'un risque négligeable pour le canard colvert.

Études à court terme par voie alimentaire - La CL_{50} 8 jours pour le colin de Virginie et le canard colvert était respectivement > 10 500 et > 10 600 mg m.a./kg d'aliments. La CSEO correspondante, basée sur la mortalité, était respectivement de 2480 et de 5230 mg m.a./kg d'aliments. D'après les CPE, le fluaziname présente un faible risque pour le colin de Virginie (QR (CPE/CSEO) = 0,13) et un risque négligeable pour le canard colvert (QR (CPE/CSEO) = 0,01).

Études sur la reproduction par voie alimentaire - La CSEO 22 semaines basée sur le taux de reproduction était de 500 mg m.a./kg d'aliments, tant chez le colin de Virginie que chez le canard colvert. Dans l'étude sur le colin, le taux d'éclosion et la survie des oisillons de 14 jours se trouvaient réduits de façon significative. Dans l'étude sur le canard colvert, la production d'oeufs, la viabilité de l'embryon et la survie des oisillons de 14 jours ont baissé de façon significative. D'après les CPE, le fluaziname présente un

faible risque pour la reproduction du colin de Virginie (QR (CPE/CSEO) = 0,700) et du canard colvert (QR (CPE/CSEO) = 0,14).

Mammifères à l'état sauvage - Les mammifères à l'état sauvage, comme les rats et les souris, pourraient être exposés aux résidus de fluaziname, suite à la consommation de végétaux touchés par la pulvérisation et (ou) de proies contaminées. D'après le tableau 12, en supposant qu'il n'y a pas de transformation, les CPE de fluaziname dans les aliments des rats et des souris étaient respectivement de 1008,99 et de 1002,93 mg m.a./kg p.s. d'aliments.

Dans l'évaluation du risque chronique pour les rats, on a utilisé des valeurs par défaut pour la consommation alimentaire (CA : 0,06 kg p.c./individu par jour) et le poids corporel d'un individu (MCI : 0,350 kg p.c./individu). La CPE était de 1008,99 mg m.a./kg p.s. pour les rats. L'AQ (AQ = CA × CPE), obtenue par calcul, était de 60,54 mg m.a./individu par jour pour les rats. Aucune information n'était disponible pour les souris.

La DL_{50} dans cette étude était > 5000 mg m.a./kg p.c. pour le fluaziname. À l'échelle individuelle, la DL_{50} (individu) (DL_{50} × MCI) est de 1750 mg m.a./individu Ainsi, le nombre de jours qu'il faudrait à un rat à l'état sauvage pour accumuler par absorption une dose équivalant à celle administrée par gavage, responsable de la mort de 50 % de la population d'un laboratoire, serait de 28,9 jours.

Étant donné qu'on ne dispose pas de DSENO pour la toxicité chronique par voie orale, un dixième de la DL_{50} (500 mg m.a./kg p.c.) a été utilisé comme DSENO . Par conséquent, le nombre maximum de jours d'absorption nécessaire à un rat à l'état sauvage pour atteindre une dose équivalant à celle administrée par gavage à une population de rats de laboratoire sans exercer d'effets observables, représente également un dixième du nombre de jours requis pour accumuler une dose équivalant à celle administrée par gavage, qui a tué 50 % de la population de laboratoire. D'après les études effectuées avec le fluaziname, le nombre maximum de jours d'absorption pour atteindre la dose administrée en laboratoire ne produisant aucun effet observable est de 2,9 jours.

D'après les évaluations ci-dessus, les pulvérisations de fluaziname, aux doses proposées sur l'étiquette, ne présentent qu'un risque chronique négligeable pour les populations de mammifères à l'état sauvage, exposées via la consommation de produits alimentaires traités par pulvérisation.

Des études ont été effectuées par voie alimentaire avec le fluaziname chez les rats. La DSENO pour l'étude de 4 semaines était de 50 mg/kg p.s. (équivalant à 5,1 mg/kg par jour chez les mâles et à 5,3 mg/kg par jour chez les femelles. En utilisant une CPE de 1008,99 mg m.a./kg p.s. dans le cas des rats, il y aurait un risque élevé pour ces derniers par voie alimentaire (QR = CPE/CSEO = 20). Les DSENO pour l'étude de 90 jours étaient de 50 mg/kg p.s. (équivalant à 3,8 mg/kg par jour chez les mâles et 4,3 mg/kg par jour chez les femelles). Si on utilise une CPE de 1008,99 mg m.a./kg, on obtiendrait un risque élevé par voie alimentaire chez le rat (QR (CPE/DMEO) = 20).

Dans une étude sur la reproduction, réalisée avec les rats, la DSENO la plus sensible pour la reproduction était de 100 mg/kg p.s. (équivalant à 10,6 mg/kg par jour) chez les rats parentaux. Si on utilise une CPE de 1008,99 mg m.a./kg p.s., on obtiendrait un risque élevé pour la reproduction chez les rats (QR (CPE/CSEO) = 10,1).

Plantes terrestres - Les résultats d'une étude de phytotoxicité de niveau I, réalisée avec le fluaziname, ont montré que la CE_{25} estimative pour l'effet toxique de référence le plus sensible à l'égard de la vigueur végétative et du poids de la plante dans le cas du concombre était de 1500 g m.a./ha. La CPE est la dose maximale (2000 g m.a./ha). Ces résultats montrent que le fluaziname présentera un risque modéré pour la vigueur végétative des plants de concombre s'il y a exposition, par aspersion, des végétaux non ciblés. Le quotient de risque (CPE/CE_{25}) est de 1,3. Cependant, on a noté que la CE_{25} dans deux autres essais de niveau I était > 1500 g m.a./ha pour les plants de concombre, et que la croissance était en fait stimulée chez plusieurs espèces de monocotylédones et de dicotylédones.

6.4.3 Organismes aquatiques

Eau douce

Invertébrés - Les valeurs CSEO aiguës et chroniques les plus sensibles pour *Daphnia magna* étaient respectivement de 54 µg m.a./L (mortalité) et de 68 µg m.a./L (mortalité parentale). Étant donné que la CPE dans l'eau était de 75 µg m.a./L, le fluaziname présente un risque modéré pour les daphnidés d'après l'exposition chronique (QR (CPE/CSEO) = 1,1) et une exposition aiguë (QR (CPE/CSEO) = 1,39).

Poissons - L'effet toxicologique aigu de référence le plus sensible était la CSEO basée sur la mortalité chez le crapet arlequin, soit 21 µg m.a./L, l'effet toxicologique chronique de référence le plus sensible était la CSEO basée sur la reproduction (taux d'éclosion chez les poissons de la génération F1) de la tête-de-boule, soit 0,69 µg m.a./L. Le fluaziname présente un risque modéré de mortalité chez le crapet arlequin (QR (CPE/CSEO) = 3,57), basé sur l'exposition aiguë, et un très grand risque pour la reproduction de la tête-de-boule, basé sur l'exposition chronique (QR (CPE/CSEO) = 108,7). Comme l'Allegro 500F est appliqué 10 fois par saison, il se peut que les poissons soient exposés en permanence au fluaziname pendant la saison de la reproduction. C'est donc la CSEO chronique qui sera employée pour l'évaluation du risque.

Algues - L'effet toxicologique aigu de référence le plus sensible était la CSEO, basée sur la biomasse pour les algues vertes, soit 48 µg m.a./L. D'après la CPE, le fluaziname présente un risque modéré pour la réduction de la biomasse des algues, basé sur l'exposition aiguë (QR (CPE/CSEO) = 1,56).

Plantes vasculaires - L'effet toxicologique aigu de référence le plus sensible était la CSEO, basée sur la biomasse ou le nombre de frondes pour la lentille d'eau gibbeuse et égale dans les deux cas à 28,8 µg m.a./L. D'après la CPE, le fluaziname présente un

risque modéré de réduction du nombre de frondes et de la biomasse chez cette lentille d'eau, risque fondé sur une exposition aiguë (QR (CPE/CSEO) = 2,6).

Eau de mer

Invertébrés - La CSEO aiguë la plus sensible, basée sur la croissance de la coquille de l'huître américaine, était de 1,4 µg m.a./L. Étant donné que la CPE dans l'eau se chiffrait à 75 µg m.a./L, le fluaziname présente un risque élevé de croissance réduite de la coquille de l'huître américaine en cas d'exposition aiguë (QR (CPE/CSEO) = 53,6).

Poissons - La CSEO aiguë la plus sensible, basée sur la mortalité du mené tête-de-mouton, était de 80 µg m.a./L. Comme la CPE dans l'eau était de 75 µg m.a./L, le fluaziname présente un faible risque de mortalité pour le mené tête-de-mouton en cas d'exposition aiguë (QR (CPE/DSEO) = 0,94).

6.5 Atténuation du risque

Le fluaziname présente un risque de toxicité très élevé pour les organismes aquatiques d'eau douce, présente un risque de toxicité élevé pour les organismes aquatiques d'eau de mer, et un risque élevé par voie alimentaire et par reproduction chez les mammifères à l'état sauvage.

Pendant l'étude environnementale du fluaziname et de sa préparation commerciale, l'Allegro 500F (40 % de fluaziname), l'ARLA a déterminé que des zones tampons étaient requises pour atténuer le risque auquel sont exposés les organismes aquatiques d'eau douce et d'eau de mer.

L'étiquetage qui suit est requis.

Sur le contenant, sous la rubrique « DANGERS POUR L'ENVIRONNEMENT », insérer les éléments suivants :

« Respecter les zones tampons spécifiées dans le mode d'emploi »
« Ce produit est toxique pour les poissons »
« Ce produit est toxique pour les mammifères à l'état sauvage »

Compte tenu de la persistance du fluaziname et de son potentiel élevé de rémanence, qui peuvent entraîner des effets nocifs sur divers organismes, l'énoncé suivant doit être ajouté dans la section DANGERS POUR L'ENVIRONNEMENT de l'étiquette de la préparation commerciale :

« Le fluaziname est persistant et rémanent d'une année à l'autre; il est recommandé de ne pas utiliser le fongicide agricole Allegro 500F, contenant du fluaziname, dans des zones traitées l'année précédente avec ce même produit. »

Sur l'étiquette du contenant, sous « MODE D'EMPLOI », insérer les énoncés suivants :

« Ne pas appliquer pendant les périodes de calme plat ou lorsque les vents soufflent en rafales. Ne pas pulvériser le produit sur des habitats terrestres ou aquatiques non ciblés. Ne pas contaminer les habitats aquatiques lors du nettoyage ou du rinçage de matériel de pulvérisation ou de contenants. »

« Une zone tampon de 26 m est requise entre la limite sous le vent de la zone traitée directement et la limite la plus rapprochée des habitats aquatiques vulnérables comme les lacs, les rivières, les fondrières, les mares, les torrents, les fondrières des Prairies, les ruisseaux, les marécages, les petits cours d'eau, les réservoirs et les terres humides. Une zone tampon de 19 mètres est requise entre la limite sous le vent de la zone traitée directement et la limite la plus rapprochée des habitats estuariens/marins »

7.0 Efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes ciblés, ou par rapport aux effets obtenus

7.1.1 Utilisations prévues

Le fongicide Allegro 500F, contenant 500 g/L de fluaziname, est proposé pour combattre le mildiou de la pomme de terre. La dose proposée est de 0,4 L de produit par ha. Elle s'établit plus précisément comme suit :

Matière active	Dose d'application	
	mL/ha	g/m.a/ha
Fluaziname	400	200

7.1.2 Mode d'action

Le fluaziname est un fongicide protecteur non systémique, faisant partie du groupe des composés appelés 2,6-dinitroanilines. Le fluaziname est un découplant de la phosphorylation oxydative dans la chaîne de la respiration, avec protonation et déprotonation.

7.1.3 Nature du problème parasitaire

Le mildiou est l'une des maladies les plus dévastatrices dans la production mondiale de la pomme de terre. L'agent causal, *Phytophthora infestans*, survit principalement dans les plants de pomme de terre abandonnés au champ, dans les tas de rebuts et dans les jardins. Toutes les parties de la pomme de terre y sont sensibles. Les symptômes apparaissent d'abord sous forme de taches vert pâle, imbibées d'eau, aux extrémités ou au bord des

feuilles. Les lésions de forme circulaire ou irrégulière sont souvent entourées d'une bordure vert jaunâtre pâle qui se fond dans le tissu sain. Les lésions grossissent rapidement et deviennent brunes ou noir violacé. Pendant les périodes de forte humidité, les lésions peuvent être bordées par une moisissure blanche sur le dessous de la feuille. Par temps sec, le tissu infecté des feuilles devient brun et se dessèche rapidement. Les tiges et les pétioles infectés prennent une couleur se situant entre le brun et le noir, et des veines entières peuvent devenir noires. En plus de pourrir le feuillage, le champignon peut infecter le tubercule. Avant la récolte, les tubercules atteints présentent d'abord une tache brunâtre sur leur bord externe. La maladie continue à progresser après la récolte, ce qui entraîne le pourrissement de la pomme de terre pendant son entreposage. Le mildiou peut entraîner la perte totale ou la mort du plant dès la première infection et une forte baisse du rendement.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

Des résultats ont été présentés, provenant de 19 essais au champ avec l'Allegro 500F, effectués entre 1992 et 1999 au Canada et dans le nord des États-Unis. L'Allegro a été comparé à un étalon du commerce et à un témoin non traité. On a évalué le degré de gravité de la maladie en déterminant le pourcentage d'infection du feuillage et le rendement.

1. Dose d'application

Dans dix études, le fluaziname a été appliqué à la dose de 193 – 234 g m.a./ha, valeur correspondant à la dose proposée, soit 200 g m.a./ha. Toutes les études ont révélé des écarts significatifs entre le fluaziname et le témoin non traité. Les données ont également montré que le fluaziname permettait de réduire la gravité ou l'incidence de la maladie aussi efficacement que les étalons du commerce; plus précisément, le fluaziname réduisait en moyenne de 82 % la gravité de la maladie et de 88 % son incidence. Par comparaison, le chlorothalonil réduisait de 76 % la gravité et de 86 % l'incidence, et le mancozèbe réduisait de 86 % la gravité de la maladie.

Dans deux études, le fluaziname a été appliqué à des doses moins élevées que celles proposées (18,75, 37,5, 75 et 150 g m.a./ha). Des analyses statistiques n'ont pas été soumises pour ces études. Toutefois, les données ont démontré que plus la dose était élevée, plus le niveau d'efficacité était élevé. La dose proposée de 200 g m.a./ha n'était pas incluse comme traitement. Une comparaison indirecte a démontré que le fluaziname appliqué aux trois quarts de la dose proposée (150 g m.a./ha), réduisait en moyenne 72 % de la gravité de la maladie, comparativement à une réduction de 82 % de la gravité de la maladie lors d'une application d'une dose de 200 g m.a./ha de fluaziname dans d'autres essais.

Un examen des données justifie l'emploi de la dose proposée de 200 g m.a./ha.

2. Volume de pulvérisation

Toutes les études ont été effectuées avec le produit pulvérisé à l'état dilué. Le volume pulvérisé variait de 200 à 600 litres par hectare. Aucune donnée n'a été fournie pour les bas volumes de pulvérisation au sol, soit 50 – 100 litres par hectare. Ces bas volumes ne sont donc pas justifiés.

Un examen des données justifie le volume pulvérisé à l'état dilué, soit 200 et 600 litres par hectare.

3. Intervalle entre les applications

Cinq études ont été effectuées dans des conditions de forte pression de la maladie. Les données ont montré qu'un intervalle de 7 jours permettait de réduire efficacement la gravité ou l'incidence de la maladie. Deux études ont été réalisées dans des conditions de pression faible à modérée de la maladie. Les données ont montré que l'intervalle de 10 jours permettait de réduire suffisamment la gravité ou l'incidence de la maladie.

Un examen des données justifie la revendication proposée pour le fluaziname, soit un intervalle de 7 jours entre les applications lorsque la pression de la maladie est forte, et un intervalle de 10 jours lorsqu'elle est faible.

4. Nombre d'applications

Le nombre d'applications dans les études au champ variait de quatre à neuf. Les données disponibles ont montré que neuf applications à 584 g m.a./ha (2.6 fois plus élevées que le montant maximal proposé par saison) n'ont pas entraîné d'effets nocifs. Le mildiou peut infecter la pomme de terre à n'importe quel stade de croissance. Un programme de lutte préventive contre le mildiou tout au long de la saison peut, lorsque les conditions sont favorables au développement de la maladie, exiger jusqu'à 18 applications préventives du fongicide pendant la saison de croissance. Par conséquent, étant donné la nécessité d'une lutte à la saison longue pour combattre cette maladie, le maximum proposé de 10 applications de fluaziname par saison de croissance est acceptable.

7.2 Phytotoxicité pour les plantes ou les produits de ces plantes ciblés

Aucune étude indépendante n'a été effectuée sur la tolérance des cultures. Cependant, la plupart des études comportaient des observations sur la phytotoxicité et des données de rendement, qui n'indiquaient aucun effet nocif. L'information disponible révèle que l'utilisation de l'Allegro 500F à la dose proposée de 200 g m.a./ha sur les pommes de terre offre toute la sécurité voulue.

7.3 Effets sur des cultures subséquentes, sur des cultures contiguës et sur d'autres plantes ou parties de plantes traitées, utilisées à des fins de propagation

Aucune information n'a été fournie.

7.4 Facteurs économiques

Aucune information n'a été fournie.

7.5 Durabilité

7.5.1 Recensement des solutions de remplacement

7.5.1.1 Pratiques autres que la lutte chimique

Réduire la quantité d'inoculum initial est une stratégie de gestion critique pour la lutte contre le mildiou. Les méthodes de protection culturale comprennent l'élimination de tous les tas de rebuts de pommes de terre au voisinage des champs de ces dernières, de tomates et de poivrons, ainsi que la destruction des repousses spontanées de plants de pommes de terre à partir de tubercules ayant survécu à l'hiver. Il faut éviter de faire pousser des plants de pommes de terre infectés. Diminuer la durée d'humidification des feuilles (p. ex. par irrigation) peut réduire l'infection secondaire. Les pratiques qui optimisent les conditions de croissance, comme l'emploi d'engrais, la gestion de l'eau et la lutte antiparasitaire, appliqués judicieusement, permettront de réduire la contrainte s'exerçant sur la plante et, par conséquent, la gravité du mildiou et de la brûlure alternarienne.

7.5.1.2 Pratiques de lutte chimique

Les principales matières actives fongicides de remplacement, actuellement homologuées pour combattre les organismes nuisibles sur les cultures proposées sont les suivantes (liste non exhaustive) :

Organisme nuisible	Culture	Matière active de remplacement disponible	Groupe du fongicide
Mildiou	Pommes de terre	Composés minéraux (hydroxyde de cuivre, oxychlorure de cuivre, sulfate de cuivre)	M
		Triazines (anilazine)	M
		Phtalimides (captane)	M
		Dithiocarbamate (zinèbe, mancozèbe, manèbe, métirame)	M
		Chloronitriles (chlorothalonil)	M
		Acides cinnamiques (diméthomorphe)	15
		Acylalanines (métalaxyl-m)	4
		Carbamates (propamocarbe)	28
		Cyanoacétamide oxime (cymoxanil)	27
		Benzamides (zoxamide)	22
		Méthoxycarbamates (pyraclostrobine)	11
		Oxazolidinédiones (famoxadone)	11

7.5.2 Compatibilité avec les pratiques de gestion en vigueur, notamment la lutte antiparasitaire intégrée

Les producteurs des cultures visées disposent, en plus de la lutte chimique, d'un certain nombre de pratiques de gestion de la maladie. Pour combattre le mildiou sur les pommes de terre, il est essentiel de faire appel à des stratégies de gestion précoce permettant de réduire au minimum l'introduction de l'inoculum dans le champ, et de surveiller le développement du mildiou à l'aide de modèles de prévision de la maladie, spécifiques à l'aire de production. En tant que fongicide foliaire, l'Allegro 500F est compatible avec toutes ces pratiques.

7.5.3 Contribution à l'atténuation des risques

L'Allegro 500F convient bien aux stratégies de LI, grâce à sa grande efficacité contre le mildiou. C'est une solution de remplacement possible pour certains des fongicides plus anciens actuellement employés contre le mildiou infectant les pommes de terre.

7.5.4 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, de la résistance

Le fluaziname fait partie des fongicides du groupe 29 et est classé par le Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) comme étant un produit à faible risque pour l'acquisition de résistance. Cette classification est justifiée par le fait que le fluaziname est utilisé depuis 10 ans en Europe pour combattre le mildiou à la dose de 200 g m.a./ha, appliquée tout au long de la saison (entre 10 et 14 applications par année) sans qu'on ait observé l'acquisition de résistance.

Les énoncés de gestion de la résistance suivants ont été ajoutés à l'étiquette selon la Directive d'homologation DIR99-06, intitulée *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides.*

GROUPE	29	FONGICIDE

Recommandations pour la gestion de la résistance

Le fongicide agricole Allegro 500F contient du fluaziname, un fongicide du groupe 29. Toute population fongique peut contenir des individus naturellement résistants à l'Allegro 500F ainsi qu'à d'autres fongicides du groupe 29. Les biotypes résistants peuvent dominer la population fongique si ces fongicides sont employés de façon répétée dans le même champ. Il peut également y avoir d'autres mécanismes de résistance qui ne sont pas liés au site d'action, mais spécifiques à des composés chimiques particuliers, comme un métabolisme plus actif. Il faut faire appel à des stratégies appropriées de gestion de la résistance.

Pour retarder la résistance au fongicide :

- Ne pas effectuer plus de trois applications consécutives d'Allegro 500F avant d'alterner avec un fongicide possédant un mode d'action différent et ne faisant pas partie du groupe 29.

- Effectuer au maximum 10 applications par année.

- Utiliser le fongicide dans le cadre d'un programme de lutte intégrée comprenant des inspections sur le terrain et des relevés de traitements antérieurs, et faisant place à la possibilité d'intégrer des pratiques de lutte culturale, biologique ou d'autres formes de lutte chimique.

- Surveiller l'efficacité de tous les fongicides employés dans le programme de lutte contre la maladie et l'organisme pathogène responsable, et noter tous les autres facteurs qui peuvent influer sur le rendement du fongicide et (ou) la progression de la maladie.

- Dans le cas de cultures données ou d'organismes nuisibles particuliers, s'adresser au spécialiste local des interventions sur le terrain ou à un conseiller agréé pour toute autre recommandation relative à la gestion de la résistance aux pesticides ou encore à la LAI.

- Pour tout renseignement supplémentaire ou pour signaler des cas de résistance suspecte, communiquer avec Myron Bliss Jr. au 1-440-357-4561 (des frais de longue distance s'appliquent) ou à l'adresse blissm@iskbc.com.

7.6 Conclusions

L'allégation d'efficacité contre le mildiou (*Phytophthora infestans*) sur les pommes de terre est justifiée.

Tableau 1 Résumé sur la valeur

Proposition		Recommandation (basée sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Culture/ org. nuis.	**Détails**		
Pommes de terre			
Mildiou	Appliquer 400 mL par hectare à des intervalles de 7 à 10 jours. Maximum de 4 L de produit par hectare par saison de croissance.	10 applications à 400 mL par hectare à des intervalles de 7 à 10 jours	Ne pas faire plus de trois applications consécutives d'Allegro 500F avant d'alterner avec un fongicide possédant un mode d'action différent.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Au cours de l'examen du fluaziname et de sa préparation commerciale, le fongicide Allegro 500F, l'ARLA a tenu compte de la Politique fédérale de gestion des substances toxiques et a appliqué sa Directive réglementaire DIR99-032[2]. Il a été établi que ce produit ne répond pas aux critères d'inclusion de la voie 1 de la PGST pour les raisons suivantes :

- Le fluaziname ne répond pas aux critères d'inclusion pour la persistance dans l'eau et les sédiments. Les valeurs de la demi-vie dans l'eau et les sédiments de systèmes eau/sédiments sont inférieures aux critères d'inclusion correspondants pour l'eau (> 182 jours), le sol (> 182 jours) et les sédiments (> 365 jours). Cependant, d'après des études effectuées en laboratoire, le fluaziname répond à ces critères dans le cas du sol. Le fluaziname ne devrait pas se volatiliser à partir de l'eau ou de sols mouillés en surface.

- Il n'y a pas bioaccumulation du fluaziname. Des études ont montré que le FBC est de 1850, valeur inférieure au critère d'inclusion de la voie 1 de la PGST, soit ≥ 5000. Le log K_{oe} est de 4,03, valeur inférieure au critère d'inclusion de la voie 1 de la PGST (log K_{oe} > 5). D'après les études sur la bioaccumulation, le fluaziname est dépuré dans les six jours et excrété sous sa forme initiale.

- La toxicité du fluaziname est décrite (voir Sections 3.6, 4.7 et 6.4).

- Comme le produit de transformation par hydrolyse, le CAPA, a atteint la concentration maximale à la fin de l'essai (jour 28), sa persistance n'est pas connue.

- Le fluaziname (de qualité technique) ne contient pas de sous-produits ou de microcontaminants qui sont des substances répondant aux critères d'inclusion de la voie 1 de la PGST et désignées dans l'annexe II de la DIR99-03. On ne pense pas que les matières premières contiennent des impuretés d'importance toxicologique telles que décrites dans la Section 2.13.4 de la DIR98-04 et dans la voie I de la PGST, et il ne semble pas qu'il s'en forme pendant le procédé de fabrication. À noter que l'« impureté n° 5 » est transférée de la MAQT à la PC, vu qu'elle ne se forme pas au cours du processus de formulation.

La formulation ne contient aucun produit de formulation réputé renfermer des substances figurant sur la liste de la voie 1 de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

Le fluaziname et la préparation commerciale Allegro 500F ont été homologués pour une durée limitée d'utilisation contre le mildiou de la pomme de terre, conformément à l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, mais après avoir procédé aux démarches suivantes :

- Étude sur la neurotoxicité subchronique chez les rats
- Étude sur la neurotoxicité pour le développement chez les rats
- Étude sur l'inhalation pendant 7 jours
- Étude mécaniste
- Détermination du coefficient de partage *n*-octanol/eau pour le CAPA
- Réduction de la concentration de l'impureté n° 5 à 0,1 %
- Étude sur l'hydrolyse avec le CAPA
- Étude sur la toxicité du SDS-67200 pour les espèces benthiques

Liste des abréviations

ACN	acétonitrile
ADN	acide désoxyribonucléique
AMGT	acide 3-[[4-amino-3-[[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl] amino]-2-nitro-6-(trifluorométhyl)phényl]thio]-2-(β-D-glucopyranosyloxy) propionique
AMPA	4-chloro-N^2-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl]-3-nitro-5-(trifluorométhyl)-1,2-benzènediamine
AQ	absorption quotidienne
ARLA	Agence de la réglementation de la lutte antiparasitaire
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
AST	aspartate-aminotransférase
B-1457	N-[3-chloro-2,4-dinitro-6-(trifluorométhyl)phényl]-5-(trifluorométhyl)-2-pyridinamine, numéro CAS 169327-87-1
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
CA	consommation alimentaire
CAPA	acide 5-chloro-6-(3-chloro-α,α,α-trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidino)nicotinique
CATM	charge alimentaire théorique maximale
CE_{25}	concentration efficace à 25 %
CE_{50}	concentration efficace à 50 %
CG	chromatographie (en phase) gazeuse
CGL	chromatographie gaz-liquide
CL	chromatographie liquide
CL_{50}	concentration léthale pour 50 % des individus
CLHP	chromatographie liquide haute performance
CLPI	chromatographie liquide en phase inversée
cm	centimètre
CMM	cote maximale moyenne
CO	carbone organique
CPE	concentration prévue dans l'environnement
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DAPA	3-chloro-2-(2,6-diamino-3-chloro-α,α,α-trifluoro-p-toluidino)-5-(trifluorométhyl) pyridine
DARf	dose aiguë de référence
DCE	détecteur à capture d'électrons
DCPA	acide 6-(4-carboxy-3-chloro-2,6-dinitroanilino)-5-chloronicotinique
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale pour 50 % des individus
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DQMV	dose quotidienne moyenne à vie
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
E-TR	écart-type relatif
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)

F_0	animaux parentaux
F_1	descendants de la première génération
F_2	descendants de la deuxième génération
FBC	facteur de bioconcentration
FDA	Food and Drug Administration (États Unis)
FI	facteur d'incertitude
FS	facteur de sécurité
g	gramme
GPC	gain de poids corporel
h	heure
ha	hectare
HCl	acide chlorhydrique
HYPA	5-[(3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl)amino]-α,α,α-trifluoro-4,6-dinitro-o-crésol
IC	intervalle de confiance
IIP	indice d'irritation primaire
JPT	jours post-traitement
K_{co}	coefficient d'adsorption normalisé pour le carbone organique
K_d	coefficient d'adsorption
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol/eau
L	litre
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m	mètre
M	mole
m.a.	matière active
MAPA	3-chloro-N^1-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]-6-nitro-4-(trifluorométhyl)-1,2-benzènediamine
MAQT	matière active de qualité technique
MCI	moyenne du poids corporel d'un individu
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mL	millilitre
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MREC	médiane des résidus en essais contrôlés
MRID	numéro d'identification de dossier
MRM	méthode des résidus multiples
MS	marge de sécurité
nm	nanomètre
NTD	neurotoxicité pour le développement
numéro CAS	Chemical Abstracts Service Registry Number
p/p	rapport poids
p.c.	poids corporel
p.f.	poids frais

p.s.	poids sec
Pa	pression de vapeur
PAB	produit agricole brut
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PH	nitrophényle
pK_a	constante de dissociation
ppm	parties par million
PY	Pyridine
Q*	risque de cancer sur toute la durée de vie
QR	quotient de risque
r	coefficient de corrélation
RMN	résonnance magnétique nucléaire
RP	résidu préoccupant
RRT	résidus radioactifs totaux
SDS-67200	
SDS-67230	2-chloro-6-[(3-chloro-5-(trifluorométhyl)-2-pyridyl)]-α,α,α-trifluoro-5-nitro-*m*-crésol
SM	spectrométrie de masse
TD_{50}	temps de dissipation de 50 % du produit
TFA	acide trifluoroacétique
UV	ultraviolet
v/v	rapport volume/volume
VLI	validation par un laboratoire indépendant
μg	microgramme
μL	microlitre

Références

Atkins, E. L., D. Kellium and K. W. Atkins. 1981. Reducing pesticide hazards to honey bees: mortality prediction techniques and integrated management techniques. Univ Calif, Div Agric Sci, Leaflet 2883. 22 pp.

Goring, C. A. I., D. A. Laskowski, J. H. Hamaker and R. W. Meikle. 1975. Principles of pesticide degradation in soil. pp. 135–172 *In* Haque, R. and Freed, V. H., (eds). Environmental dynamics of pesticides. Plenum Press, New York.

Hoerger, F. and E. E. Kenaga. 1972. Pesticide residues on plants: correlation of representative data as basis for estimation of their magnitude in the environment. *In* Coulston, F. and Korte, F. (eds). Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment. Vol. I. Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York. pp. 9–28.

Kenaga, E. E. 1973. Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment. *In* Coulston, F. and Dote, F. (eds). Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment.Vol. II. Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York. pp. 166–181.

McCall, P. J., R. L. Laskowski, R. L. Swann and H. J. Dishburger. 1981. Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis. pp. 89–109 *In* Test protocols for environmental fate and movement of toxicants. Association of Official Analytical Chemists, Arlington, VA.

Urban, D. J. and H. J. Cook. 1986. Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Ecological Risk Assessment. USEPA 540/9-85-001. USEPA, Washington, DC.

Annexe I Tableaux récapitulatifs

Tableau 1 Méthodes pour l'analyse de la matière active telle que fabriquée

Produit	Substance analysée	Type de méthode	Plage de linéarité	Récupération (%) (n)	E-TR (%) (n)	LQ (%)	Méthode
Technique	Fluaziname	CLPI/UV à 240 nm	1,03 – 2,95 mg/mL	99,5 – 100,2 (3)	0,17 – 0,82 (5)	N/R	Acceptée
Technique	Principales impuretés	CLPI/UV à 240 nm	0,03 – 11 %	77,3 – 194,1 (3 chacun)	0,17 – 2,57 (5 chacun)	0,005 – 0,02	Acceptée

Tableau 2 Méthodes pour l'analyse de la formulation

Produit	Substance analysée	Type de méthode	Plage de linéarité (mg/100 mL)	Récupération moyenne (%) (n)	E-TR (%) (n)	Méthode
Allegro 500F	Fluaziname	CLPI/UV à 236 nm	0,17 – 0,24 mg/mL	99,8 ± 0,11 % (3)	0,13 % (8)	Acceptée

Tableau 3 Méthodes pour l'analyse des résidus dans l'environnement

Résumé des données de validation pour la méthode d'analyse des résidus de fluaziname et de ses produits de transformation dans le sol, les sédiments et l'eau et le biote								
Matrice	**Paramètre analytique**	**% de récupération (n)**						**Méthode (s. o.) ***
		Fluaziname	**DAPA**	**MAPA**	**HYPA**	**CAPA**	**AMPA**	
Sol	Méthode	CG/DCE	CLHP/UV	CG/DCE	CG/DCE	CG/DCE	CLHP/UV	Acceptée
	Concentration de dopage (en ppm)	0,01 – 0,30	0,02 – 3,0	0,01 – 0,30	0,01 – 0,25	0,01 – 0,25	0,02 – 3,0	
	Récupération moyenne (%) (n)	101 ± 13 (57)	82,5 ± 1,8 (20)	104 ± 15 (49)	98 ± 1,9 (41)	93 ± 18 (42)	80,8 ± 2,7 (20)	
	LQ	0,01 ppm		0,01 ppm	0,01 ppm	0,01 ppm		
	LD		0,02 ppm				0,02 ppm	
Sédiments	La méthode de CLHP pour les produits AMPA et DAPA (principaux produits de transformation dans les sédiments) dans le sol a été élargie aux sédiments, vu que la récupération totale d'AMPA après dopage à 0,02 – 2,0 ppm dans le sol et les sédiments était respectivement de 73,4 ± 10,6 % et 63,0 ± 10,5 %.							Acceptée

Résumé des données de validation pour la méthode d'analyse des résidus de fluaziname et de ses produits de transformation dans le sol, les sédiments et l'eau et le biote								
Matrice	**Paramètre analytique**	**% de récupération (n)**						**Méthode (s. o.) ***
		Fluaziname	**DAPA**	**MAPA**	**HYPA**	**CAPA**	**AMPA**	
Eau, ruissellement et surface	Méthode	CG/DCE	ISK a présenté une demande de dérogation pour la méthode analytique eu égard aux produits d'hydrolyse (AMPA et DAPA), laquelle a été acceptée par la DEE.					Acceptée
	Concentration de dopage (en ppm)	0,01 – 0,5						
	Récupération moyenne (%) (n)	92,7 ± 19,5 (7)						
	LQ	0,1 p.p. milliard						
Arachides	Méthode	CG/DCE	Aucune méthode n'a été présentée pour les métabolites.					Acceptée
	Concentration de dopage (en ppm)	0,01 – 20,0						
	Récupération moyenne (%) (n)	91 ± 11,5 (4)						
	LQ	0,01 ppm						
Foie et tissu musculaire de vache (longe et épaule)	Méthode	CG/DCE	Aucune méthode n'a été présentée pour les métabolites.					Acceptée
	Concentration de dopage (en ppm)	0,01 – 1,0						
	Récupération moyenne (%) (n)	99,9 ± 15,4 (19)						
	LQ	0,01 ppm						

Tableau 4 Toxicologie

MÉTABOLISME

Une série d'études ont été effectuées pour évaluer l'absorption, l'excrétion, la distribution et le métabolisme de l'IKF-1216 (fluaziname) chez les rats, après administration du produit par voie orale.

On a procédé à une étude pilote avec 3 mâles et 3 femelles, traités par gavage avec une dose unique de fluaziname (0.5 ou 50 mg/kg), afin d'évaluer les divers modes d'excrétion en 48 heures. Des expériences ultérieures, faisant appel à des groupes de 5 rats mâles et 5 rats femelles, traités avec des doses uniques ou avec des doses répétées de la substance à l'essai (0.5 ou 50 mg/kg), ont fourni des données plus complètes pour l'évaluation des voies d'excrétion, de la cinétique d'élimination plasmatique, de la distribution tissulaire et du métabolisme de la substance à l'essai.

Absorption
Environ 33 – 40 % de la substance à l'essai à été absorbée à partir du tractus gastro-intestinal. La majeure partie semble être absorbée simplement via le cycle entérohépatique, processus suivi d'excrétion biliaire. La plus grande partie du fluaziname absorbé dans la circulation générale est éliminée dans les 48 heures.
Distribution
Les charges tissulaires de radioactivité liée au fluaziname étaient minimes, les tissus et les organes associés au tractus gastro-intestinal présentant les concentrations les plus élevées. Le fluaziname ne semble pas avoir le potentiel de s'accumuler dans l'organisme.
Excrétion
L'élimination fécale à la fois comme composé initial non absorbé et comme produits d'excrétion biliaire constituait la principale voie d'excrétion et représentait généralement 90 % de la dose administrée. L'excrétion via l'air est négligeable (< 0,1 %) et l'excrétion urinaire constitue une voie mineure (1– 4 %). De 85 à 95 % du fluaziname administré à été excrété.
Métabolisme
Chez les rats, le fluaziname administré par voie orale ne semble pas être dépendant du sexe et peut, à la dose supérieure, présenter une cinétique de saturation. Cependant, la baisse apparente de la formation de métabolites pourrait être davantage une fonction de la saturation de l'absorption gastro-intestinale que le résultat d'une ou de plusieurs voies métaboliques saturées. Les métabolites les plus fréquemment observés étaient les composés AMPA et DAPA ainsi que certains conjugués apparentés et produits d'hydrolyse.

Fluaziname technique

ÉTUDE et MRID	ESPÈCE, SOUCHE ET DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c. par jour	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË			
Orale	95,3 %, rats SD, 2,5, 3,2, 4,0 et 5 g/kg p.c., 5/sexe par dose	DL_{50} = 4,3 g/kg p.c. combinée, mâle(s) 4,5 g/kg p.c., femelle(s) 4,1 g/kg p.c. Toxicité faible	5,0 g/kg – mortalité : 4/5 mâle(s), 4/5 femelle(s) 4,0 g/kg – mortalité : 1/5 mâle(s), 3/5 femelle(s) Signes de posture corporelle et de démarche anormales, léthargie, ataxie, pâleur des extrémités, horripilation et diarrhée
Orale	97,9 %, rats CD, 5000 mg/kg p.c., 5/sexe	DL_{50} > 5000 mg/kg p.c. Toxicité faible	Mortalité : 1/5 mâle(s), 1/5 femelle(s) Signes d'activité réduite, dos voûté, horripilation, apparence hirsute et ataxie Chez les descendants : respiration haletante, perte des poils, taches de pigmentation sur le museau Chez un individu de chaque sexe : foyers ponctués de couleur foncée sur le thymus
Cutanée	98,5 %, rats CD, 2 g/kg p.c., 5/sexe	DL_{50} > 2000 mg/kg p.c. Toxicité faible	Aucun cas de mortalité, aucun signe clinique L'un des mâles présentait un nœud lymphatique cervical légèrement tuméfié

ÉTUDE et MRID	ESPÈCE, SOUCHE ET DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c. par jour	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Respiratoire	98.5 %, rats SD, 0.309, 0.407, 5.32, et 0.684 mg/L, 10/sexe par dose	CL_{50}, mâle(s) = 0.463 mg/L femelle(s) = 0.476 mg/L Toxicité modérée	0.309 mg/L – mortalité : 4/10 mâle(s), 1/10 femelle(s) 0.407 mg/L – mortalité : 4/10 mâle(s), 4/10 femelle(s) 0.532 mg/L – mortalité : 7/10 mâle(s), 5/10 femelle(s) 0.684 mg/L – mortalité : 5/10 mâle(s), 9/10 femelle(s) Signes d'activité et de rythme respiratoire réduits, yeux troubles, respiration haletante et bruits de respiration anormaux Tous les rats traités accusaient une perte de poids significative, mais avaient récupéré au jour 14 Les deux sexes présentaient de l'hyperémie et des hémorragies au niveau des poumons, ainsi que de la mousse blanche dans la trachée. **MISE EN GARDE : POISON**
Irritation de la peau	97.9 %, lapins NZ blancs, 0.5 g, 3/sexe	Moyenne 24/48/72 h = 0.8/8.0	Légère irritation
Irritation des yeux	97.9 %, lapins NZ blancs, 0.1 mL, 3/sexe	Moyenne 24/48/72 h = 28.9/110, persistance de la tare jusqu'au jour 21	Irritant extrême **DANGER : CORROSIF POUR LES YEUX**
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler modifiée)	100 %, cobayes Hartley, 0.4 mL/animal, 20/sexe dans groupe traité, 10/sexe dans chaque groupe témoin, véhicule à 80 % d'éthanol dans l'eau désionisée, traitements d'induction et de provocation à 100 % m.a.	Groupe témoin : chez 2/10, très léger érythème Groupe traité : chez 8/20, très léger érythème	Non-sensibilisant
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler modifiée)	96.7 %, cobayes Hartley, 0.4 mL/animal, 20/sexe dans le groupe traité, 10/sexe dans chaque groupe témoin, véhicule de propyléneglycol, induction à 50 % m.a., provocation à 30 % m.a.	Groupe témoin : chez 2/10, très léger érythème Groupe traité : chez 5/20, très léger érythème chez 12/20 léger érythème, chez 3/20 érythème modéré	**Sensibilisant cutané potentiel**

Fongicide agricole Allegro 500F — Données de toxicité aiguë

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Note : Toutes les études ont été effectuées avec une substance à l'essai appelée Fluaziname 500F; cette substance est chimiquement identique à l'Allegro 500F. Les données de toxicité aigue sont donc acceptables comme justification pour la demande d'homologation du fongicide agricole Allegro 500F.			
Orale, rats	**Fluaziname 500F** rats, Sprague-Dawley ZML SD (MBM), 5/sexe 5000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâle(s), femelle(s) > 5000 mg/kg p.c.	Aucun cas de mortalité Signes cliniques : fèces molles et coloration de la région anogénitale Activité : retour à la normale au jour 8 p.c. : gain chez tous les individus Pathologie grossière : aucune anomalie **Toxicité faible**

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Cutanée, lapins	**Fluaziname 500F** lapins NZ blancs; 5/sexe 2000 mg/kg p.c.	DL_{50}, mâle(s), femelle(s) > 2000 mg/kg p.c.	Aucun cas de mortalité, aucun effet sur les signes cliniques, la p.c. ou la pathologie grossière au sacrifice final Effets cutanés : érythème modéré à bien défini, oedème léger à modéré, desquamation; ces effets étaient présents pendant la majeure partie de la période d'observation. **Toxicité faible**
Respiratoire, rats exposition du corps entier pendant 4 h	**Fluaziname 500F** rats, Sprague-Dawley , 5/sexe par groupe 0, 2.64 mg/L (réelle) 0, 25.6 mg/L (nominale)	DAMM = 5.2 μm; 66 et 36 %, en particules d'aérosol < 7 et 4 μm respectivement CL_{50}, mâle(s), femelle(s) > 2.64 mg/L	Aucun cas de mortalité, aucun effet sur la p.c. et les signes cliniques de pathologie grossière lors de l'exposition; gouttelettes d'humidité sur le pelage après l'exposition : coloration du pelage en orange **Toxicité faible**
	Fluaziname 500F rats, Sprague-Dawley, 5/sexe par groupe 0, 1.03 mg/L (réelle) 0, 23 mg/L (nominale)	DAMM = 10.2 μm; 31 et 7 %, en particules d'aérosol < 6 et 1 μm respectivement CL_{50}, mâle(s), femelle(s) > 1.03 mg/L	Aucun cas de mortalité, aucun effet sur la pathologie grossière Signes cliniques lors de l'exposition : fermeture partielle des yeux, salivation, respiration excessive; après l'exposition : respiration bruyante, coloration orange du pelage p.c. : diminution gain pendant la semaine 1, normale ensuite **Toxicité faible**
Irritation des yeux, lapins	**Fluaziname 500F** lapins NZ blancs; 3/sexe 0.1 mL	Cote maximale moyenne à 24 h = 7.7/110	Pas d'effet sur la cornée ni sur l'iris conjonctive : rougeur, chémosis et (ou) écoulement indices d'irritation moyenne : À 1 – 2, 24, 48, 72 h et 4 jours = respectivement 7.3, 7.7, 6.0, 1.7 et 0 (maximum = 110) **Irritant minime**
Irritation de la peau (4 h), lapins	**Fluaziname 500F** lapins NZ blancs; 3/sexe 0.5 mL	Cote maximale moyenne = 5.0/8 à 24/48 h, indice d'irritation primaire = 4.5/8	Réaction cutanée : érythème bien défini à modéré, très léger à léger oedème, desquamation Cotes d'irritation moyennes (maximum = 8) à 0.5, 1, 24, 48, 72 h et 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 jours respectivement 3.9, 5.0, 5.0, 4.0, 2.2, 2.2, 2.0, 1.8, 2.0, 2.0, 2.0, 2.0, 1.5, 2.0, 2.0 **Irritant modéré** **MISE EN GARDE : IRRITANT CUTANÉ**
Sensibilisation cutanée cobayes (test de Buehler)	**Fluaziname 500F** Cobayes, Hartley, 10/sexe par groupe test, témoins naïfs, positif	Induction : 3, 1/semaine avec formulation non diluée provocation : 1, avec préparation aqueuse 30 %	Inductions : réaction de plus en plus forte après des applications successives Provocation : réaction chez davantage d'animaux testés Réaction plus soutenue chez les animaux traités **Sensibilisant cutané potentiel**

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
COURT TERME			
Alimentaire, 4 semaines	96.3 %, rats CD/SD, 0, 10, 50, 250, 3000 ppm, 10/sexe par dose (0, 1.0, 5.1, 26.4, 302 mg/kg par jour.mâle(s): 0, 1.1, 5.3, 25.9, 309, femelle(s)	DSENO de 50 ppm (5.1 mg/kg par jour chez les mâles et 5.3 chez les femelles) DMENO de 250 ppm (26.4 mg/kg par jour chez les mâles et 25.9 chez les femelles)	250 ppm Diminution GPC, consommation d'aliments par femelle(s) Augmentation cholestérol total, poids relatif du foie femelle(s) Augmentation cholestérol total, hypertrophie périacineuse mâle(s) 3000 ppm Diminution GPC, consommation d'aliments mâle(s) et femelle(s) Augmentation phospholipides sériques, cholestérol total, poids absolu et relatif du foie mâle(s) et femelle(s) Augmentation nécrose de cellules isolées femelle(s) Augmentation hypertrophie périacineuse mâle(s)
Alimentaire, 90 jours	98.5 %, rats SD, 0, 2, 10, 50, 500 ppm, 10/sexe par dose (0, 0.15, 0.77, 3.8, 38 mg/kg par jour mâle(s): 0, 0.17, 0.86, 4.3, 44 femelle(s)	DSENO 50 ppm (3.8 mg/kg par jour chez les mâles et 4.3 chez les femelles) DMENO 500 ppm (38 and 44 mg/kg par jour)	Augmentation poids relatif du foie mâle(s) (se situe dans plage histor.) Augmentation poids absolu des poumons femelle(s) (se situe dans plage historique), poids rel. du foie Augmentation 25 % Augmentation poids abs. et rel. de l'utérus femelle(s) Augmentation hypertrophie des hépatocytes périacineux et inflammation chronique sinusoïdale mâle(s)
Alimentaire 90 jours, non dictée par la réglementation	98.5 %, rats CD, 0, 500 ppm, 10/sexe par dose. Un autre groupe de 10/sexe par dose a eu le même traitement, suivi d'une période de rétablissement de 4 semaines	DMENO 500 ppm (37.6 mg/kg par jour chez les mâles et 44.7 chez les femelles)	Augmentation poids relatif du foie pendant la phase d'alimentation (12 % mâle(s), 15 % femelle(s)) et hypertrophie périacineuse chez tous les mâles Ces effets étaient réversibles, et il y avait retour à la normale quatre semaines après l'arrêt du traitement
Alimentaire, 90 jours	98.5 %, Beagles, 0, 1, 10, 100 mg/kg par jour, 4/sexe par dose	DSENO 10 mg/kg par jour DMENO 100 mg/kg par jour	Effets sur la rétine (légère hyper. réflexion, marbrure du tapetum), mâle(s), femelle(s) Augmentation conc. de phosphatase alcaline du plasma sérique, femelle(s) Augmentation poids abs. et rel. du foie, mâle(s), femelle(s) Nécrose coagulative du foie, mâle(s), femelle(s) hyperplasie légère à mod. du canal cholédoque, mâle(s), femelle(s) Possible augmentation de la vacuolisation de la substance blanche, classée comme traces, chez 1 mâle, 2 femelle(s)
Alimentaire, 11 semaines pour les effets sur l'œil	98.0 % et 98.1 %, Beagles, 0, 200/150 mg/kg p.c. par jour, 6 mâles/dose	DMENO 200/150 mg/kg par jour (respectivement 5/6 sem.)	Fèces meubles ou liquides, vomissements, manque d'appétit, salivation excessive, vasodilation Diminution poids corporel (17 %) Absence des effets sur les yeux de l'étude précédente Grains bruns sur le tapetum du fond de l'œil notés chez deux animaux traités, mais seulement à un degré très faible

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Cutanée, 21 jours	98,0 %, rats CD 0, 10, 100, 1000 mg/kg par jour, 10/sexe par dose	DSENO 100 mg/kg par jour DMENO 1000 mg/kg par jour	1000 mg/kg par jour Diminution GPC mâle(s), (19 %) Augmentation poids abs. du foie, mâle(s), femelle(s) (17 – 26 %), poids rel. du foie (27 – 30 %), AST et cholestérol, hypertrophie périacineuse des cellules hépatiques Acanthose, dermatite, gale et ulcères notés chez mâle(s), femelle(s) 100 mg/kg par jour Augmentation AST et cholestérol mâle(s) Non considéré comme nocif
TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ			
Orale, 2 ans	95,3 %, rats Crj:CD(SD)BR, 0, 25, 50, 100 ppm, 25/sexe par dose (0, 1,0, 1,9, 3,9 mg/kg par jour mâle(s); 0, 1,2, 2,4, 4,9 femelle(s)	DSENO 100 ppm (4,9 mg/kg par jour pour les femelles), 50 ppm (1,9 mg/kg par jour pour les mâles) DMENO 100 ppm (3,9 mg/kg par jour pour les mâles), > 100 ppm (4,9 mg/kg par jour pour les femelles)	100 ppm Augmentation transitoire du cholestérol à la semaine 52 et du poids relatif du foie, sans histopathologie à la fin de l'étude chez femelle(s) Augmentation incidence de testicules petites et (ou) flasques chez les descendants (l'incidence est la même lorsque les survivants sont inclus, mais la gravité augmente avec la dose). L'histopathologie a révélé une atrophie tubulaire. Ces effets ont également été observés dans d'autres études. Augmentation de tumeurs non attribuable au traitement
Carcinogénicité, 2 ans	95,3 %, souris CD-1 0, 1, 10, 100, 1000 ppm, 52/sexe par dose (0, 0,12, 1,1, 10,7, 107 mg/kg par jour mâle(s); 0, 0,11, 1,2, 11,7, 117 femelle(s)	DSENO 10 ppm (1,1 mg/kg p.c. par jour pour les mâles, 1,2 pour les femelles) DMENO 100 ppm (10,7 mg/kg par jour pour les mâles, 11,7 pour les femelles) Positif pour les adénomes, carcinomes, et adénomes-carcinomes combinés hépatocellulaires chez les mâles à 107 mg/kg par jour	100 ppm Augmentation incidence des macrophages à pigmentation brune dans le foie mâle(s) et femelle(s) Augmentation incidence d'hépatocytes éosinophiles vacuolisés mâle(s) Augmentation poids du foie adj. femelle(s) 1000 ppm Augmentation poids du foie adj. (45 % mâle(s), 30 % femelle(s)) Augmentation hépatocytes basophiles ou éosinophiles vacuolisés mâle(s) Augmentation hépatite granulomateuse de gravité minime, agrégats de macrophages à pigmentation brune dans le foie de mâle(s) et de femelle(s) Augmentation hyperplasie du thymus femelle(s), augmentation follicules kystiques au niveau de la thyroïde mâle(s) et femelle(s) Augmentation incidence et de la gravité de la vacuolisation de la substance blanche du cerveau mâle(s) et femelle(s)

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Carcinogénicité, 2 ans	97,0 %, souris CD-1 0, 1000, 3000, 7000 ppm, 50 souris/sexe par dose (0, 126, 377, 964 mg/kg par jour mâle(s); 0, 162, 453, 1185 femelle(s)	DSENO < 1000 ppm DMENO de 1000 ppm (126 mg/kg par jour pour les mâles, 162 pour les femelles) Négatif pour les tendances attribuables aux doses dans le cas des adénomes, carcinomes, et adénomes-carcinomes combinés Hépatocellulaires chez les mâles, mais il y avait une augmentation statistiquement significative pour les adénomes et adénomes-carcinomes combinés hépatocellulaires chez les mâles traités aux doses moyennes. Les mâles traités aux fortes doses présentaient des incidences plus élevées de ces effets toxicologiques de réf. par rapport aux témoins, mais moins que les mâles traités à doses moyennes, et elles se situaient dans la plage des données historiques. Les femelles présentaient une tendance significativement positive pour les adénomes-carcinomes combinés hépatocellulaires, mais à la condition d'inclure la dose toxicologiquement excessive de 7000 ppm.	≥ 1000 ppm Augmentation poids rel. du foie (54 % mâle(s), 21 % femelle(s) Augmentation incidence de foyers d'hépatocyte altérés mâle(s) Augmentation incidence et (ou) gravité du grossissement des hépatocytes, cytoplasme d'hépatocyte pâle ou vacuolisé, et agrégats de macrophages à pigmentation brune mâle(s) et femelle(s) Aumentation incidence et gravité de la vacuolisation de la substance blanche du cerveau mâle(s) et femelle(s) 3000 ppm Augmentation poids rel. du foie (113 % mâle(s), 45 % femelle(s) 7000 ppm Diminution survie femelle(s), tout est terminé à 97 semaines en raison du faible taux de survie, diminution GPC, assimilation des aliments mâle(s), augmentation poids rel. du foie(182 % mâle(s), 109 % femelle(s) Augmentation incidence de foyers d'hépatocytes altérés femelle(s) Augmentation incidence de thrombus auriculaire gauche contribuant à 46 et 30 % de morts respectivement chez mâle(s) et femelle(s).

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Carcinogénicité. 2 ans	95.3 %, rats SD. 0, 1, 10, 100, 1000 ppm. 60/sexe par dose. (0, 0.04, 0.38, 3.8, 40 mg/kg par jour mâle(s); 0, 0.05, 0.47, 4.9, 53 femelle(s)	DSENO 10 ppm (0.38 mg/kg par jour pour les mâles, 0.47 pour les femelles) DMENO 100 ppm (3.8 mg/kg par jour pour les mâles, 4.9 pour les femelles) Positif pour les adénocarcinomes et les adénomes-adénocarcinomes combinés des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles à 40 mg/kg par jour	100 ppm Nombreuses lésions hépatiques mâle(s) et femelle(s) Atrophie par insuffisance pancréatique exocrine femelle(s) Atrophie des testicules mâle(s) 1000 ppm Décoloration paille du pelage mâle(s) et femelle(s) Augmentation incidence d'alopécie femelle(s) Augmentation anémie légère et cholestérol élevé mâle(s) et femelle(s) Diminution GPC, assimilation des aliments mâle(s) et femelle(s) Augmentation poids abs. et rel. du foie mâle(s) et femelle(s) Augmentation nombreuses lésions hépatiques mâle(s) et femelle(s) Augmentation graisses centrilobulaires et hyperplasie du canal cholédoque mâle(s) et femelle(s) Augmentation vacuolisation des cellules épithéliales acineuses ou accumulation de graisses femelle(s) Augmentation dégranulation des cellules exocrines au sacrifice intermédiaire femelle(s) Augmentation hyperplasie folliculaire thyroïdienne mâle(s) et femelle(s) Augmentation basophilie tubulaire corticale au niveau des reins mâle(s) Augmentation pneumonite, adénomatose alvéolaire et épithélialisation alvéolaire mâle(s) Augmentation épithélialisation alvéolaire et agrégats de macrophages alvéolaires femelle(s) Augmentation atrophie des testicules mâle(s) Augmentation histiocytose sinusale dans les ganglions lymphatiques femelle(s)
Orale. 1 an	95.3 %, Beagles. 0, 1, 10, 50 mg/kg par jour, 6/sexe par dose	DSENO 1 mg/kg par jour DMENO 10 mg/kg par jour	10 mg/kg par jour Augmentation voies nasales sèches femelle(s) Augmentation incidence et gravité de l'hyperplasie lymphoïde gastrique Diminution rapport myéloïde sur érythrocytes dans les os femelle(s) 50 mg/kg par jour Augmentation voies nasales sèches et salivation mâle(s) et femelle(s) Diminution GPC, chez les deux sexes, mais seulement significatif chez les femelle(s) Diminution rapport myéloïde sur érythrocytes dans les os femelle(s) Diminution hématocrite, hémoglobine, GR mâle(s) et femelle(s) Augmentation leucocytes aux doses moyennes et fortes mâle(s) et femelle(s) Augmentation phosphatase alcaline, cholestérol mâle(s) et femelle(s) Augmentation poids abs. et rel. du foie mâle(s) et femelle(s) Augmentation incidence et gravité de la vacuolisation de la substance blanche du cerveau mâle(s) et femelle(s) et de la moelle épinière femelle(s) Augmentation incidence et gravité de l'hyperplasie lymphoïde gastrique

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT			
Plusieurs générations	95.3 %, rats SD. 0, 20, 100, 500 ppm, 24/sexe par dose F_1 (0, 1.5, 7.3, 36.6 mg/kg par jour mâle(s); 0, 1.7, 8.4, 42.1 femelle(s) F_2 (0, 1.9, 9.7, 47.3 mg/kg par jour mâle(s); 0, 2.2, 10.6, 53.6 femelle(s)	DSENO - développement 100 ppm (8.4 mg/kg par jour, F_1 femelle(s) DMENO - développement 500 ppm (42.1 mg/kg par jour, F_1 femelle(s) DSENO - reproduction 100 ppm (10.6 mg/kg par jour, F_1 femelle(s) DMENO - reproduction 500 ppm (53.6 mg/kg par jour, F_1 femelle(s) DSENO - parents 20 ppm (1.9 mg/kg par jour, F_1 mâle(s) DMENO - parents 100 ppm (9.7 mg/kg par jour, F_1 mâle(s)	100 ppm Augmentation modifications dans les corps gras des hépatocytes périacineux F_1 mâle(s) 500 ppm Diminution GPC, consommation d'aliments F_1 femelle(s), F_1 mâle(s) et femelle(s) Augmentation poids rel. du foie F_1 mâle(s) et femelle(s), F_2 femelle(s) Augmentation modifications dans les corps gras des hépatocytes périacineux F_1, F_2 mâle(s) Diminution pâleur du glycogène hépatique F_1 mâle(s) Diminution sites d'implantation, mères F_1 Diminution taille moyenne de la portée F_2 Diminution GPC pendant la lactation des petits F_1 et F_2 Diminution temps pour le déploiement du pavillon de l'oreille, la croissance des poils, l'ouverture des yeux (tous legers), petits F_2
Développement	98.5 %, lapins NZ blancs, 0, 2, 4, 7, 12 mg/kg par jour, 16 – 18 femelles gravides/dose	DSENO - mères 4 mg/kg par jour DMENO - mères 7 mg/kg par jour DSENO - développement 7 mg/kg par jour DMENO - développement 12 mg/kg par jour Sensibilité qualitative chez les jeunes	7 mg/kg par jour Diminution consommation d'aliments Augmentation histopathologie du foie (hypertrophie cellulaire, nécrose de cellules isolées, hépatocytes binucléés, dépôt de pigment brun, apoptose) 12 mg/kg par jour Diminution GPC, consommation d'aliments Augmentation histopathologie du foie (hypertrophie cellulaire, nécrose de cellules isolées, hépatocytes binucléés, dépôt de pigment brun, apoptose) Augmentation incidence de résorptions totales de portées complètes Augmentation incidence d'anomalies placentaires Augmentation anomalies squelettiques (legères) (déformation de l'extrémité de la queue, fusion ou ossification incomplète des sternèbres, anomalies au niveau des os de la tête)
Développement	98.5 %, rats CD/SD, 0, 1, 10, 100, 1000 mg/kg p. c., 7 femelles gravides/dose	Étude pour déterminer les plages	100 mg/kg par jour Augmentation ossification incomplète des sternèbres Augmentation portées avec fœtus (s) poids entiage de fœtus possédant une 14e côte (sacrée légère) 1000 mg/kg par jour Toxicité excessive pour les mères
Développement	98.5 %, rats CD/SD, 0, 10, 50, 250 mg/kg p.c., 20 femelles gravides/dose	DSENO - mères 50 mg/kg par jour DMENO - mères 250 mg/kg par jour DSENO - développement 50 mg/kg par jour DMENO - développement 1 250 mg/kg par jour Sensibilité qualitative des jeunes Tératogène aux doses toxiques pour les mères	250 mg/kg par jour Diminution GPC, consommation d'aliments Augmentation consommation d'eau Augmentation coloration de l'appareil génito-urinaire Diminution p.c. du fœtus, poids du placenta Augmentation incidence des côtes/côtes faciaux ou fentes palatines, hernie diaphragmatique, ossification retardée pour plusieurs types d'os, liquide amniotique verdâtre, résorption tardive possible/pertes postimplantation

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
GÉNOTOXICITÉ			
Test de mutagénicité d'Ames	TA1535, 100, 1537, 98, *E. coli* WP2 uvrA, avec et sans S9	Négatif	
Test de mutagénicité d'Ames	TA1535, 100, 1537, 98, *E. coli* WP2 uvrA, avec et sans S9	Négatif	
Test de mutagénicité CHO/HPRT	Avec et sans S9	Négatif	
Cytogénétique in vivo : aberration chromosomique dans la moelle osseuse de souris	Sans S9	Négatif	
Inhibition de la croissance différentielle	Avec et sans S9	Négatif	
NEUROTOXICITÉ			
Aigue	96,8 %, rats SD. 0, 50, 1000, 2000 mg/kg p.c. 10/sexe par dose, gavage	DSENO 2000 mg/kg (neurotoxicité) DMENO > 2000 mg/kg (neurotoxicité) DSENO 50 mg/kg (toxicité systémique) DMENO 1000 mg/kg (toxicité systémique)	Selles molles Femelle(s) à 1000 et 2000 mg/kg, diminution activité motrice moyenne le jour de l'administration (non attribuable à la dose, non observée dans l'exposition subchronique)
Subchronique, 90 jours	96,9 %, rats Crl CD BR, 0, 300, 1000, 2000, 3000 ppm, 10/sexe par dose. (0, 20,7, 69 – 74, 149, 233 mg/kg par jour mâle(s); 0, 23,4, 81– 89, 175, 280, femelle(s)	DSENO 3000 ppm (233 et 280 mg/kg par jour pour mâle(s) et femelle(s) (neurotoxicité) DMENO > 3000 (neurotoxicité) DSENO 300 ppm (20,7 mg/kg par jour femelle(s), 1000 ppm (69 – 74 mg/kg par jour mâle(s), (toxicité systémique) DMENO 1000 ppm (81 – 89 mg/kg par jour femelle(s), 2000 ppm (149 mg/kg par jour mâle(s), (toxicité systémique)	1000 ppm femelle(s) Diminution GPC 2000 et 3000 ppm mâle(s) et femelle(s) Diminution GPC, consommation d'aliments 3000 ppm mâle(s) Diminution assimilation des aliments 300 ppm et plus femelle(s) Diminution assimilation des aliments (attribuable à la dose)

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SPÉCIALES, IMPURETÉS			
Comparative, sensibilité à la neurotoxicité	97.0 % impureté-5, 2.0 mg/kg par jour, 5 souris Crj CD (ICR), 5 rats Crj CD (SD), 3 beagles, tous des mâles		Diminution activité motrice spontanée chez les rats et les souris Diminution poids corporel moyen chez les souris et les rats Augmentation poids du cerveau chez les souris et les rats Vacuolisation de la substance blanche et tuméfaction du cerveau chez tous les animaux traités Les chiens semblent être légèrement moins sensibles
Comparative, sensibilité du cerveau rats et souris	99.5 % impureté-5, 0, 0.5 mg/kg, 5 souris Crj:CD-1, 5 rats Crj:CD(SD) SPF/VAF, toutes des femelles		L'incidence et la gravité de la vacuolisation de la substance blanche dans le cerveau des souris et des rats étaient similaires. Les poids des cerveaux étaient comparables aux témoins
Comparative, sensibilité du cerveau, souris et rats âgés de 3 et 10 semaines - 14 jours	99.5 % impureté-5, 0, 0.5 mg/kg par jour, 10 souris Crj CD-1 (ICR) SPF/VAF, et 10 rats Crj CD(SD) SPF/VAF, tous des mâles, la moitié âgée de 3 semaines, l'autre moitié de 10 semaines		Oedème dans le cerveau de 1 rat et de 2 souris (âgés de 10 semaines) La vacuolisation dans la substance blanche des cerveaux est identique entre les espèces de même âge, mais plus grave chez les animaux plus vieux, comparativement aux plus jeunes.
Effet sur le cerveau et le nerf optique	99.5 % impurité-5, 2.5 mg/kg, souris Crj CD-1(ICR), 5 mâles/groupe, âgés de 3, 5, 8, 10, 12, 16, 20, 24 semaines		Il y avait chez toutes les souris traitées, excepté celles âgées de 3 semaines, vacuolisation du nerf optique. L'effet était moins grave que dans le cerveau. Les yeux comme tels ne présentaient pas d'anomalie Souris âgées de 3, 5, 8 semaines Vacuolisation infime de la substance blanche dans le cerveau Souris âgées de 10, 12, 16, 20, 24 semaines Vacuolisation infime à minime de la substance blanche dans le cerveau
Diverses impuretés, effet sur le cerveau	96 – 100 %, impuretés 1 à 9, doses correspondant à 5000 mg/kg de produit technique, 5 mâles Crj CD-1, (l'impureté-5 a été dosée à 5 mg/kg)		Seule l'impureté-5 était toxique Pelage grossier, paralysie des membres postérieurs, démarche chancelante, sédation, état moribond Diminution poids corporel moyen Augmentation poids du cerveau, oedème Vacuolisation de la substance blanche
Comparaison des étalons techniques et analytiques	97.0 %, 95.3 %, 99.7 %, deux fois 3000 ou une fois 5000 mg/kg par jour, 5 souris mâles Crj CD-1		Étalon technique Diminution activité motrice Position en décubitus ventral, paralysie des membres postérieurs, tremblements, démarche chancelante, état moribond Diminution gain de poids corporel moyen Augmentation poids du cerveau, oedème Vacuolisation de la substance blanche Tuméfaction, accentuation des lobules, pâlissement du foie Étalon analytique Anomalies occasionnelles au niveau du foie, comme pour le fluazinam technique Pas de vacuolisation de la substance blanche

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Effet sur le cerveau, rétablissement	96.2 %, 0, 10 000, 30 000 ppm, 7 rats mâles Crj:CD (0, 714, 1743 mg/kg par jour)		1 rat trouvé mort, deux tués in extremis Diminution activité motrice et anémie chez le rat mort et les rats tués Augmentation pelage grossier chez les groupes traités émaciation aux fortes doses Diminution poids corporel moyen, consommation d'aliments Animaux sacrifiés après le traitement Oedeme au cerveau, foie tumefié et décoloré La vacuolisation était minime à faible dose, et de légère à modérée à forte dose. Après 25 jours de rétablissement Plus de vacuolisation de la substance blanche à faible dose et vacuolisation minime à forte dose
Effet sur le cerveau, rétablissement	96.2 %, souris Crj:CD-1, 0, 7000, 20 000 ppm, 10/sexe par dose pendant 4 ou 28 jours (le groupe à forte dose non traité pendant 28 jours), rétablissement 7, 14, 24 ou 56 jours (0, 1043 – 1173, 1871 mg/kg par jour)		20 000 ppm Position, pelage et mobilité anormaux, comportement bizarre, redressements non soutenus, force de préhension des membres postérieurs et étalement du pied qui se pose au jour 4 de la BOF. Ces manifestations se sont dissipées au jour 7 ou 14 du rétablissement Diminution consommation d'aliments, rétablissement dans la première semaine 7000 ppm, 4 jours Vacuolisation de la substance blanche dans le cerveau non observée après 24 jours de rétablissement 7000 ppm, 28 jours et 20 000 ppm, 4 jours Diminution poids corporel moyen, GPC rétablissement au jour 14 Traces d'oedeme dans le cerveau et foie tumefié avec lobes accentués et pâlissement chez les souris sacrifiées après le traitement Vacuolisation de la substance blanche dans le cerveau non observée après 56 jours de rétablissement

DARf recommandée

Population en général

0.013 mg/kg p.c. par jour, dose basée sur le développement du lapin (4 mg/kg par jour, avec un facteur d'incertitude de ×100 et un facteur de sécurité de ×3 pour les effets endocriniens)

Femmes 13+

0.007 mg/kg p.c. par jour, dose basée sur le développement du lapin (7 mg/kg par jour avec ×100 pour le FI, ×3 pour le facteur de sécurité lié aux effets endocriniens, et ×3 pour l'absence d'étude de NTD)

ÉTUDE	SUBSTANCE À L'ESSAI; ESPÈCE, SOUCHE À L'ESSAI ET DOSES	DL_{50} en mg/kg p.c. par jour CL_{50} en mg/L EFFETS TOXICOLOGIQUES AIGUS DE RÉF.	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES

DJA 0,0011 mg/kg p.c. par jour, valeur basée sur l'étude de carcinogénicité de deux ans chez les souris (1,1 mg/kg par jour avec un FI de ×100, un FS de ×3 pour les effets endocriniens (atrophie des testicules, atrophie du pancréas exocrine femelle(s), et ×3 pour l'absence d'étude de NTD)

MS pour les autres valeurs de référence toxicologiques

Vacuolisation de la substance blanche/neurotoxicité

La DSEO pour la vacuolisation de la substance blanche était de 10 mg/kg par jour dans l'étude sur la toxicité chronique chez le chien (équivalant à 0,02 mg/kg par jour d'impureté-5). MS = 9100

Tumeurs

La DSEO pour les tumeurs était de 3,8 mg/kg p.c. par jour dans une étude de 2 ans avec le rat. MS = 3450

Effets sur le développement

La DSENO pour le développement était de 7 mg/kg p.c. par jour dans l'étude sur le développement avec le lapin. MS = 6350

Tableau 5 Vue d'ensemble sur la chimie des résidus dans les aliments dans le cadre des études sur le métabolisme et de l'évaluation du risque

Mode d'emploi						
Culture	**Type de formulation**	**Intervalle (jours)**	**Dose (g m.a./ha)**	**Application/ saison**	**Dose maximale kg m.a./ha**	**DAAR (jours)**
Pommes de terre	SC	7 à 10	200	10	2	14

Propriétés physico - chimiques	
Solubilité dans l'eau à 25 °C (mg/L)	pH 5 (0,131); pH 7 (0,157); pH 9 (3,384)
Solubilité dans divers solvants à 25 °C (g/L)	Acétone (853); dichlorométhane (675); acétate d'éthyle (722); oxyde de diéthyle (231); hexane (8); méthanol (192); octanol (41); toluène (451)
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (log K_{ow}) à 25 °C	4,03
Constante de dissociation (p*Ka*) à 20 °C	7,22 dans un mélange 50 % d'éthanol/eau (v/v)
Pression de vapeur (Pa)	25 °C ($2,3 \times 10^{-5}$); 35 °C ($1,3 \times 10^{-4}$); 45 °C ($6,7 \times 10^{-4}$)
Densité relative à 25 °C (g/mL)	1,02
Point de fusion °C	Fusion complète à 119 °C

Mode d'emploi						
Culture	**Type de formulation**	**Intervalle (jours)**	**Dose (g m.a./ha)**	**Application/ saison**	**Dose maximale kg m.a./ha**	**DAAR (jours)**

Spectre d'absorption dans UV/Visible	pH	mov. λmax.	log ξ mov.
	2	238	4.31
	7	239, 342	4.27, 3.86
	> 10	260, 343, 482	4.22, 4.27, 3.54

Méthode d'analyse	
Paramètres	**Matrices végétales**
Code ID de la méthode	Ganse, Y., (1991). Analytical methods for fluazinam and its metabolites in crops—revised method. Report Number F-154.
Type	Collecte de données et application de la loi (certaines modifications ont été apportées pour améliorer la forme des pics et réduire au minimum les interférences causées par des matrices végétales différentes.
Substances à analyser	Fluaziname, HYPA, MAPA
Appareil	Chromatographe gaz-liquide avec détecteur à capture d'électron (DCE)
LQ	0.01 ppm pour chaque substance à analyser
Étalon	Une méthode à étalon externe a servi comme marqueur pour déterminer le temps de rétention, la réponse et l'étalonnage.
VLI	Les résultats de la récupération (70 à 120 % obtenus par un laboratoire indépendant) ont validé la méthode d'application de la loi pour le dosage du fluaziname dans les matrices de pommes de terre.
Extraction et purification	Extraction avec un mélange de méthanol et d'acide acétique, suivie de partage séquentiel avec de l'hexane, du HCl 0.2N et du NaOH 0.5N. Purification sur colonne de Florisil.
Méthode des résidus multiples (MRM)	Le fluaziname a été testé à l'aide de la méthode des résidus multiples de la Food and Drug Administration des États-Unis (PAM Volume 1, Appendix II, I/94). Étant donné que la récupération de fluaziname à partir de raisins et de cerneau d'arachides était médiocre, la MRM ne peut servir comme méthode pour l'application de la loi.

Nature des résidus dans les pommes de terre		
Radiomarqueur	C-nitrophényl-^{14}C	2, 6-pyridine-^{14}C
Site des essais	Au champ	Au champ
Traitement	Traitement foliaire	Traitement foliaire
Dose	4 applications × 0.5 kg m.a./ha, pour un total de 2.02 kg m.a./ha	4 applications × 0.43 kg m.a./ha, pour un total de 1.72 kg m.a./ha
PC	Fluaziname en suspension dans l'eau, avec les constituants inertes de la formulation	
DAAR	6 à 7 jours après la dernière application	

Environ 85 à 90 % de la radioactivité a gagné le bassin de carbone et a été réincorporée dans les produits naturels, ou alors s'est retrouvée dans des fragments de la molécule initiale, fortement polaires. Voir FIGURE 4.1.1.

Métabolites caractérisés	**Principaux métabolites (> 10 % des RRT)**		**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**	
Radiomarqueur	**C-nitrophényl-^{14}C**	**2, 6-pyridine-^{14}C**	**C-nitrophényl-^{14}C**	**2, 6-pyridine-^{14}C**
Pomme de terre entière	Fécule	Fécule	Fluaziname, TFA, AMGT, AMPA	Fluaziname, TFA, AMGT, AMPA

Étude sur les cultures alternées en milieu clos — laitue, carottes, orge	
Radiomarqueurs	C-nitrophényl-^{14}C et 2, 6-^{14}C-pyridine
Site des essais	Madera, Californie
Traitement	Application sur le sol nu (loam sableux), avec plantation de laitue, de carottes et d'orge à 30, 120 et 365 JPT
Dose	2 applications généralisées de 1,12 kg m.a./ha, soit en tout 2,24 kg m.a./ha.
PC	Solutions de méthanol
DAAR	Les cultures sont récoltées à un stade intermédiaire de leur développement et à maturité.

Dans le cas du marqueur C-nitrophényl-^{14}C, le principal métabolite identifié dans toutes les cultures à tous les intervalles après la plantation était l'acide trifluoroacétique (ATF). Le marqueur 2, 6-pyridine-^{14}C a donné des constituants produits par métabolisme étendu du noyau pyridine, incluant l'ouverture et la fragmentation du noyau pour toutes les cultures à tous les intervalles après la plantation. D'autres analyses du fluaziname avec marquage 2, 6-pyridine-^{14}C ont montré qu'une fraction considérable de la radioactivité se retrouve dans des produits naturels, comme la fécule. Le fluaziname n'a pas été décelé dans la laitue, les carottes, les grains d'orge, le fourrage ou la paille.

Nature des résidus chez la chèvre lactante			
Espèce	**Radiomarqueur**	**Dose**	**Sacrifice**
Chèvre (*alpine, Toggenberg*)	C-nitrophényl-^{14}C et 2, 6-pyridine-^{14}C	13,4 ppm (nitrophényl) et 9,14 ppm (pyridine) pendant 4 jours consécutifs	23 h après la dernière dose

Dans le cas du marqueur C-nitrophényl-^{14}C, 0,9 % de la dose administrée se trouvait dans les tissus, 0,3 % dans le lait, 8,9 % dans l'urine, 66 % dans les fèces, 9,9 % dans le tractus GI, 0,08 % dans la bile et < 0,01 % dans le sang. Quant au marqueur 2, 6-pyridine-^{14}C, 1,6 % de la dose administrée se trouvait dans les tissus, 0,6 % dans le lait, 11,6 % dans l'urine, 62 % dans les fèces, 11 % dans le tractus GI, 0,16 % dans la bile et < 0,01 % dans le sang. Voir FIGURE 4.1.2.1.

Métabolites caractérisés	**Principaux métabolites (> 10 % des RRT)**		**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**	
Radiomarqueur	**C-nitrophényl-^{14}C**	**2, 6-pyridine-^{14}C**	**C-nitrophényl-^{14}C**	**2, 6-pyridine-^{14}C**
Foie	DAPA	—	DAPA sulfamate, AMPA	DAPA sulfamate, AMPA sulfamate, DAPA, AMPA
Reins	DAPA, AMPA sulfamate	AMPA sulfamate	DAPA sulfamate, AMPA	DAPA sulfamate, AMPA, DAPA
Graisses	DAPA, AMPA	DAPA, AMPA	—	—

Muscle	DAPA, AMPA	DAPA, AMPA	—	—
Lait	AMPA sulfamate, AMPA, DAPA	AMPA sulfamate, AMPA, DAPA	DAPA sulfamate	DAPA sulfamate
Urine	DAPA sulfamate	DAPA sulfamate	DAPA	DAPA
Bile	DAPA sulfamate	DAPA sulfamate, AMPA sulfamate, DAPA	AMPA sulfamate, DAPA	—

Nature des résidus chez la poule pondeuse

Espèce	Radiomarqueur	Dose	Sacrifice
Poule pondeuse *(Gallus domesticus)*	C-nitrophényl-^{14}C et 2, 6-pyridine-^{14}C	Dose unique de 10 ppm pendant 4 jours consécutifs (pour les deux radiomarqueurs)	6 heures après la dernière dose

Dans le cas du radiomarqueur C-nitrophényl-^{14}C, 101 % de la dose administrée se trouvait dans les excréments; 11.1 % dans le tractus GI; 2.24 % dans les tissus; 0.14 % dans le sang et 0.56 % dans les oeufs. Dans le cas du radiomarqueur 2, 6-pyridine-^{14}C, 99.1 % de la dose administrée se trouvait dans les excréments; 11.9 % dans le contenu du tractus GI; 2.18 % dans les tissus; 0.14 % dans le sang et 0.38 % dans les oeufs. Voir FIGURE 4.1.2.2.

Métabolites caractérisés	Principaux métabolites (> 10 % des RRT)		Métabolites mineurs (< 10 % RRT)	
Radiomarqueur	**C-nitrophényl-^{14}C**	**2, 6-pyridine-^{14}C**	**C-nitrophényl-^{14}C**	**2, 6-pyridine-^{14}C**
Muscle, graisse, reins, foie, blanc d'oeuf	AMPA	AMPA	Fluazinam, MAPA, DAPA, HYPA	Fluazinam, MAPA, DAPA, HYPA
Jaune d'oeuf	—	AMPA	Fluazinam, MAPA, DAPA, HYPA, AMPA	Fluazinam, MAPA, DAPA, HYPA

Essais au champ sur les cultures — Pommes de terre

On a effectué aux États-Unis et au Canada 19 essais dans les Zones 1, 1A, 5, 5A, 9, 10 et 11, répartis sur 3 ans (1992, 1993, 1994). Pour ces essais, on a utilisé 50 à 115 % de la dose recommandée sur l'étiquette. Les essais étaient sous-représentés dans les régions de croissance du Canada (1A, 5B, 7A, 12, 14). À noter que les essais supervisés sur les résidus ont été réalisés avant la publication des Lignes directrices sur les résidus chimiques (DIR98-02).

Denrée	Dose kg m.a./ha	DAAR (jours)	Substance à analyser	Concentrations de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEET	Moy.	E-T
Pommes de terre	2 × 0.5	14	Fluazinam	2	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	3 × 0.5	14, 32, 34	Fluazinam	6	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	4 × 0.5	8, 14, 40	Fluazinam	8	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	5 × 0.2	14	Fluazinam	2	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	7 × 0.2	14	Fluazinam	2	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	8 × 0.2	13, 14, 18	Fluazinam	10	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.

Denrée	Dose kg m.a./ha	DAAR (jours)	Substance à analyser	Concentrations de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEET	Moy.	E-T
Pommes de terre	9 × 0.2	14	Fluaziname	2	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	10 × 0.2	14	Fluaziname	4	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	11 × 0.2	14	Fluaziname	2	< 0.01	< 0.01	< 0.01	s. o.	s. o.

Diminution des résidus

Huit essais ont été effectués entre 1989 et 1990 en Allemagne, à des DAAR de 0, 6, 7, 13 et 14 jours. Pour ces essais, on a employé 80 à 100 % de la de la dose recommandée sur l'étiquette.

Denrée	Dose kg m.a./ha	DAAR (jours)	Substance à analyser	Concentrations de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEET	Moy.	E-T
Pommes de terre	8 × 0.2	0, 6, 7, 13, 14	Fluaziname	9	< 0,01	< 0,01	< 0,01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	9 × 0.2	0, 7, 14	Fluaziname	5	< 0,01	< 0,01	< 0,01	s. o.	s. o.
Pommes de terre	10 × 0.2	0, 7, 14	Fluaziname	7	< 0,01	< 0,01	< 0,01	s. o.	s. o.

Limites maximales de résidus

Pommes de terre	0.02 ppm

Études sur la transformation

L'étude sur la transformation a été effectuée avec des pommes de terre traitées à 2.9 fois la dose recommandée sur l'étiquette.

Fraction	Concentrations moyennes de résidus (ppm)	Facteur de concentration calculé
Pommes de terre entières	< 0,01	—
Pelures humides	< 0,01	0
Pelures sèches	< 0,01	0
Granules	< 0,01	0
Croustilles	< 0,01	0
Pommes frites	< 0,01	0
Flocons de pommes de terre	< 0,01	0

Alimentation du bétail

D'après les études effectuées sur le métabolisme chez la chèvre lactante et la volaille à des doses excessives comparativement à la charge alimentaire théorique maximale (CATM de 0,05 ppm), et les calculs de la charge alimentaire prévisible, on ne s'attend pas à trouver un résidu mesurable de fluaziname dans les tissus et le lait de bétail. Une étude sur l'alimentation n'est pas requise.

Stabilité à l'entreposage

Il y a eu dégradation des résidus de fluaziname, mais ils étaient encore recupérables (78 – 90 %) dans les pommes de terre entières (après entreposage au congélateur à -20 °C pendant 363 jours), les pelures humides (182 jours), les croustilles (1149 jours) et les granules (57 jours) de pommes de terre. Ces périodes couvraient l'intervalle entre l'entreposage et l'analyse dans les essais supervisés sur les résidus et ceux sur le métabolisme. Des échantillons de granules et de pelures humides de pommes de terre ont été entreposés jusqu'à 407 mois (34 % de diminution) et 347 mois (49 % de diminution).

Tableau 6 Vue d'ensemble des études sur le métabolisme et de l'évaluation des risques

Études sur les plantes			
RP pour l'application de la loi et l'évaluation des risques, pommes de terre		Fluaziname L'étude présentée sur le métabolisme de la pomme de terre est suffisante aux fins de l'utilisation sur les cultures-racines seulement. Les résultats de la présente étude n'ont qu'une utilité limitée pour l'extrapolation au métabolisme du [^{14}C]fluaziname dans d'autres types de cultures. Il n'a pas été possible de réaliser une étude en profondeur des résidus marqués au ^{14}C, vu que les quantités de résidus radioactifs totaux dans les plantes étaient faibles (≤ 25 p.p. milliard), et que celles-ci n'ont été traitées qu'à ~ 1 fois la dose saisonnière maximale proposée. De plus, les résidus marqués au ^{14}C dans les échantillons de feuillage n'ont pas été examinés.
Cultures alternées		Fluaziname	
Profil métabolique pour diverses cultures		Sans objet, vu que l'utilisation demandée ne concerne que les pommes de terre.	
Études sur les animaux — chèvre lactante, poule pondeuse			
RP pour l'application de la loi et l'évaluation des risques		Fluaziname, AMPA et DAPA et leurs conjugués avec le sulfamate. Ces métabolites étaient les principaux résidus dans la plupart des matrices de bétail et on a supposé que leur toxicité était semblable à celle du composé initial.	
Profil métabolique pour les animaux		Il est similaire	
Résidus liposolubles		OUI	
RISQUES ALIMENTAIRES liés à la nourriture et à l'eau			
Risques alimentaires chroniques autres que de cancer **DJA = 0,0011 mg/kg p.c. par jour** **CPE = 0,00077 mg/kg (chronique)**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMATIF (% de la DJA)**	
		Aliments (LMR)	**Aliments + CPE**
	Tous les nourrissons de moins de 1 an	1,2	6
	Enfants de 1 à 2 ans	3,9	6,1
	Enfants de 3 à 5 ans	3,7	5,7
	Enfants de 6 à 12 ans	2,5	3,9
	Jeunes de 13 à19 ans	1,8	2,9
	Adultes de 20 à 49 ans	1,4	2,8
	Adultes de 50 ans et +	1,4	2,8
	Femmes de 13 à 49 ans	1,3	2,7
	Population totale	1,7	3,2

Analyse de l'exposition aiguë par voie alimentaire, déterministe, 95e percentile CPE = 0,01455 mg/kg	POPULATION	RISQUE ESTIMATIF (% de la DARf)	
		Aliments (LMR)	Aliments + CPE
DARf = 0,007 mg/kg p.c. (femmes de 13 ans et +)	Femmes de 13 ans et +	1	12,2
DARf = 0,013 mg/kg p.c.	Population totale	0,6	6,1
Évaluation du risque de cancer Q* = 0,054 CPE = 0,00077 mg/kg Raffinements intermédiaires	Population	Aliments (MREC)	Aliments (MREC + CPE)
	Tous les nourrissons de moins de 1 an	$3,5 \times 10^{-7}$	$3,2 \times 10^{-6}$
	Enfants de 1 à 2 ans	$1,2 \times 10^{-6}$	$2,5 \times 10^{-6}$
	Enfants de 3 à 5 ans	$1,1 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-6}$
	Enfants de 6 à 12 ans	$7,4 \times 10^{-7}$	$1,6 \times 10^{-6}$
	Jeunes de 13 à 19 ans	$5,3 \times 10^{-7}$	$1,2 \times 10^{-6}$
	Adultes de 20 à 49 ans	$4,2 \times 10^{-7}$	$1,2 \times 10^{-6}$
	Adultes de 50 ans et +	$4,1 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-6}$
	Femmes de 13 à 49 ans	$3,9 \times 10^{-7}$	$1,2 \times 10^{-6}$
	Population totale	$5,2 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-6}$

Tableau 7 Devenir et comportement du fluaziname dans les environnements aquatique et terrestre

Processus	Valeur de référence	Interprétation[a]
AQUATIQUE		
Hydrolyse	Stable à l'hydrolyse à pH 5 à 22 °C $T_{1/2}$: 42 jours à pH 7 $T_{1/2}$: 5,6 jours à pH 9	Importante voie de transformation dans des conditions environnementales alcalines
Phototransformation dans l'eau	TD_{50} : 2,5 jours à 25 °C et pH 5	Importante voie de transformation
Systèmes aérobies sédiments/eau	Étude 1. TD_{50} : 20 et 32 h Étude 2. TD_{50} : 2,9 et 3,2 jours	Non persistant dans les systèmes aérobies sédiments/eau
Systèmes anaérobies sédiments/eau	TD_{50} : < 1 jour	Non persistant dans les systèmes anaérobies sédiments/eau

Processus	Valeur de référence	Interprétation[a]
Bioconcentration chez le crapet arlequin	FBC dans le filet : 5.8 – 348 à partir du jour 0,1 à 35 FBC dans les viscères : 84 – 1850 du jour 0,1 à 35 FBC dans le filet : 58 – 1220 du jour 0,1 à 35	On prévoit la dépuration du composé sous sa forme initiale dans les 21 jours après l'exposition
TERRESTRE		
Hydrolyse	Stable à l'hydrolyse à pH 5 à 22 °C $T_{1/2}$: 42 jours à pH 7 $T_{1/2}$: 5.6 jours à pH 9	Importante voie de transformation dans des conditions environnementales alcalines
Phototransfor-mation dans le sol	TD_{50} : 22.2 jours dans un sol de loam sableux à 25 °C	N'est pas une importante voie de transformation
Biotransfor-mation dans un sol aérobie	TD_{50} : 38 et 72 jours à 20 °C et 1 kg/ha dans un loam sableux TD_{50} : 120 et 150 jours à 20 °C et 5 kg/ha dans un loam sableux TD_{50} : 160 et 200 jours à 10 °C et 1 kg/ha dans un loam sableux TD_{50} : 152 et 200 jours à 20 °C et 1 kg/ha dans un loam sableux	Classé comme légèrement persistant à persistant selon la température et le type de sol
Biotransfor-mation dans un sol anaérobie	TD_{50} : 4,5 jours à 1 kg/ha dans un loam sableux (pas d'incubation aérobie) TD_{50} : 32 jours à 10 °C et 1 kg/ha dans un loam sableux (incubation aérobie)	Classé comme non persistant en milieu anaérobie et légèrement persistant avec pré-incubation aérobie
Adsorption-désorption	K_{oc} d'adsorption : 1705 à 2316 mL/g	Classé comme légèrement à faiblement mobile dans le sol, avec potentiel de partage vers les sédiments
Lessivage sur colonne de sol vieilli	95 % de la radioactivité est demeurée dans la couche supérieure de 5 cm de sol	Faible potentiel de lessivage

Processus	Valeur de référence	Interprétation[a]
Dissipation de l'Allegro 500F dans des parcelles cultivées	Nouvelle-Écosse, Canada, sur des cultures de pommes de terre dans un loam sableux TD_{50} : 95 jours; TD_{90} : 315 jours. Pas de détection du fluaziname à > 15 cm de profondeur dans le sol. Ontario, Canada, sur des cultures de pommes de terre dans un loam sableux TD_{50} : 81,5 jours; TD_{90} : 270 jours. Pas de détection du fluaziname à > 15 cm de profondeur dans le sol. Ephrata, Washington, sur des plants de haricots dans un loam sableux TD_{50} : 19,8 jours; TD_{90} : 340 jours. Pas de détection du fluaziname à > 15 cm de profondeur dans le sol. Kempton, Dakota du nord, sur des plants de haricots dans un loam sableux TD_{50} : 33 jours; TD_{90} : 340 jours. Le fluaziname a été décelé dans la couche de sol de 15 – 30 cm de profondeur à 3 % de la quantité appliquée.	Persistance légère à modérée Faible potentiel de lessivage dans le profil du sol

[a] Classification de persistance dans le sol selon Goring et al. (1975); classification de persistance dans l'eau selon McEwan et Stephenson (1979); classification de l'adsorption/désorption et mobilité selon McCall et al. (1981).

Tableau 8 CPE de fluaziname dans l'eau potable

Culture et dose d'application	Eau souterraine (µg m.a./L)		Eau de surface			
			Bassin (µg m.a./L)		Réservoir creusé (µg m.a./L)	
	Aiguë[1]	Chronique[2]	Aiguë[3]	Chronique[4]	Aiguë[3]	Chronique[4]
Pommes de terre	0	0	13,1	0,7	14,5	0,41

1 90e percentile des concentrations quotidiennes moyennes
2 90e percentile des concentrations annuelles moyennes
3 90e percentile des pics annuels
4 90e percentile des moyennes annuelles

Tableau 9 CPE maximales de fluaziname sur les végétaux et d'autres sources alimentaires immédiatement après l'application d'une dose de 2000 g m.a./ha[a]

Compartiment environnemental	Concentration dans le poids frais (mg m.a./kg)[a]	Rapports poids frais/poids sec	Concentration dans le poids sec (mg m.a./kg)
Herbes courtes	428,01	3,3	1412,43
Feuilles et légumes-feuilles	223,99	11	2463,99
Herbes hautes	195,99	4,4	862,39
Produits fourragers	240	5,4	1296
Petits insectes	103,99	3,8	395,19
Gousses ou capsules et graines	21,4	3,9	83,46
Gros insectes	17,8	3,8	67,64
Grains et graines	17,8	3,8	67,4
Fruits	26,8	7,6	203,67

[a] Dose d'application maximale

[b] D'après les corrélations données dans Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973)

Tableau 10 Résumé des effets du fluaziname sur les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
Lombric (*Eisenia foetida*)	Aigue, 28 jours	Fluaziname	CL_{50} : > 1000 mg m.a./kg de substrat artificiel CSEO (mortalité) : 100 mg m.a./kg de substrat CSEO (perte de poids) : 10 mg m.a./kg de substrat CMEO (perte de poids) : 100 mg m.a./kg de substrat	Non letal > 100 mg m.a./kg de substrat
Abeille	Contact, aigue, 48 heures	Fluaziname	DL_{50} : > 200 µg m.a./abeille CSEO (mortalité) : 200 µg m.a./abeille	Non toxique (Atkins et al., 1981)
	Orale, aigue, 72 h	Fluaziname	DL_{50} : > 100 µg m.a./abeille CSEO (mortalité) : 100 µg m.a./abeille	Non toxique (Atkins et al., 1981)

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	Orale, aiguë, 14 jours	Fluaziname	DL_{50} : 1782 mg m.a./kg p.c. **DSEO (mortalité) : 500 mg m.a./kg p.c.** DSEO (poids corporel) : 1950 mg m.a./kg p.c.	Modérément toxique
	Alimentaire, 8 jours	Fluaziname	CL_{50} : > 10 500 mg m.a./kg d'aliments CSEO (mortalité) : 2480 mg m.a./kg d'aliments *CSEO (poids corporel) : 5230 mg m.a./kg d'aliments	Pratiquement non toxique
	Reproduction, 22 semaines	Fluaziname	CSEO (mortalité parentale) : 750 mg m.a./kg d'aliments CSEO (poids corporel parental) : 1500 mg m.a./kg d'aliments CSEO (consommation alimentaire par les parents) : 750 mg m.a./kg d'aliments) **CSEO (taux d'éclosion et survie des petits de 14 jours) : 500 mg m.a./kg d'aliments**	—
Canard colvert (*Anas platyrhynchos*)	Orale, aigue, 14 jours	Fluaziname	DL_{50} : > 4190 mg m.a./kg p.c. DSEO (mortalité) : 4190 mg m.a./kg p.c. DSEO (poids corporel) : 4190 mg m.a./kg p.c.	Pratiquement non toxique
	Alimentaire, 8 jours	Fluaziname	CL_{50} : > 10 600 mg m.a./kg d'aliments CSEO (mortalité) : 5230 mg m.a./kg d'aliments CSEO (poids corporel)* 5230 mg m.a./kg d'aliments	Pratiquement non toxique

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
	Reproduction, 22 semaines	Fluaziname	CSEO (mortalité parentale) : 750 mg m.a./kg d'aliments CSEO (poids corporel parental) : 1000 mg m.a./kg d'aliments CSEO (consommation alimentaire par les parents) : 1000 mg m.a./kg d'aliments) **CSEO (production d'oeufs, viabilité de l'embryon, survie des petits de 14 jours) : 500 mg m.a./kg d'aliments**	—
		Mammifères		
Rats	Orale, aigue	Fluaziname	DL_{50} > 5000 mg/kg p.c.	Toxicité faible
	Alimentaire, 4 semaines	Fluaziname	DSENO : 50 ppm 5,1 mg/kg par jour mâle(s) 5,3 mg/kg par jour femelle(s)	—
	Alimentaire, 90 jours	Fluaziname	DSENO : 50 ppm 3,8 mg/kg par jour mâle(s) 4,3 mg/kg par jour femelle(s)	—
	Reproduction	Fluaziname	DSENO [illegible] : 20 ppm (1,9 mg/kg par jour, F_1 femelle(s)) DSENO [illegible] : 100 ppm (10,6 mg/kg par jour, F_1 femelle(s)) DSENO [illegible] : 100 ppm (8,4 mg/kg par jour)	—
Chien	Alimentaire, 90 jours	Fluaziname	DSENO : 10 mg/kg par jour	—

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
Plantes vasculaires				
Plantes vasculaires	Germination des graines	Fluaziname	CE_{25} : > 1500 g m.a./ha. Parmi les monocotylédones, la plus sensible était l'avoine (3,8 % d'inhibition), et chez les dicotylédones, c'était le concombre (5,4 % d'inhibition).	
	Levée des pousses	Fluaziname	CE_{25} : > 1500 g m.a./ha. Parmi les monocotylédones, la plus sensible était le sorgho (7 % d'inhibition), et chez les dicotylédones, c'était la tomate (12,7 % d'inhibition).	
	Poids de la plante fraîche	Fluaziname	CE_{25} : > 1500 g m.a./ha. Parmi les monocotylédones, la plus sensible était le sorgho (5,3 % d'inhibition), et chez les dicotylédones, c'était le concombre (1 % d'inhibition).	
	Niveau I Vigueur végétative (poids de la plante fraîche)	Fluaziname	**CE_{25} estimative : 1500 g m.a./ha (concombre)** Parmi les monocotylédones, la plus sensible était l'oignon (9,8 % d'inhibition), et chez les dicotylédones, c'était le concombre (29,5 % d'inhibition).	
	Niveau II Vigueur végétative (poids du concombre frais)	Fluaziname	CE_{25} : > 1500 g m.a./ha. L'inhibition du poids était de - 26 % (stimulation).	

[a] La CSEO est basée sur les données obtenues au jour 5. Tous les oiseaux présentaient un gain de poids corporel similaire au jour 8 (après la fin du traitement).

[a] D'après le mode de classification de l'EPA (1985), à moins d'indications contraires.

Tableau 11 Résumé des effets du fluaziname sur les organismes aquatiques

Groupe	Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Invertébrés d'eau douce	*Daphnia magna*	Aigue, 48 h (essai en écoulement continu)	Fluaziname	**CSEO (mortalité) : 54 µg m.a./L** CL_{50} : 220 µg m.a./L	Toxicité élevée
		Aigue, 48 h (essai statique)	Fluaziname	CSEO (mortalité) : < 55,5 µg m.a./L CL_{50} : 220 µg m.a./L *étude complémentaire*	Toxicité élevée

Groupe	Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
		Chronique, 21 jours	Fluazinam	CSEO (mortalité parentale) : 68 µg m.a./L CL_{50} : > 140 µg m.a./L CSEO (reproduction) : 140 µg m.a./L	—
Invertébrés marins	Crevette mysidacé (*Mysidopsis bahia*)	Aiguë, 96 h	Fluazinam	CSEO (mortalité) : 13 µg m.a./L CL_{50} : 39 µg m.a./L	Toxicité très élevée
	Huître (*Crassostrea virginica*)	Aiguë, 96 h	Fluazinam	**CSEO (croissance de la coquille) : 1,4 µg m.a./L** CE_{50} : 4 µg m.a./L	Toxicité très élevée
Poissons d'eau douce	Truite arc-en-ciel* (*Onchorynchus mykiss*)	Aiguë, 96 h (dureté : 50 – 56 mg/L $CaCO_3$)	Fluazinam	CSEO (mortalité) : 64 µg m.a./L CL_{50} : 111 µg m.a./L	Toxicité élevée
		Aiguë, 96 h (dureté : 28 – 30 mg/L $CaCO_3$)	Fluazinam	CSEO (mortalité) : 28 µg m.a./L CL_{50} : 36 µg m.a./L	Toxicité très élevée
	Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	Aiguë, 96 h	Fluazinam	**CSEO (mortalité) : 21 µg m.a./L** CL_{50} : 55 µg m.a./L	Toxicité très élevée
	Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	Chronique, 34 jours (premiers stades de la vie)	Fluazinam	CSEO (taux d'éclosion) : 10 µg m.a./L CSEO (mortalité des alevins) : 5,3 µg m.a./L	—
	Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	Chronique, 278 jours (cycle de vie complet)	Fluazinam	CSEO pour la génération F_1 la plus sensible, (reproduction**) : 2,9 µg m.a./L **CSEO pour la génération F_1 la plus sensible (taux d'éclosion) : 0,69 µg m.a./L**	
Poisson marin	Mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Aiguë, 96 h	Fluazinam	CSEO (mortalité) : 80 µg m.a./L CL_{50}: 120 µg m.a./L	Toxicité élevée

Groupe	Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Plante vasculaire d'eau douce	Lentille d'eau gibbeuse (*Lemna gibba*)	7 jours	Fluaziname	CE_{50} (frondes + biomasse) : > 53.6 µg m.a./L CSEO (frondes + biomasse) : 28.8 µg m.a./L	—
Algue d'eau douce	Algues vertes (*Selenastrum capricornutum*)	Aiguë, 96 h	Fluaziname	CE_{50} (densité cellulaire) : 180 µg m.a./L CSEO (densité cellulaire) : 48 µg m.a./L **CE_{50} (biomasse) : 150 µg m.a./L** **CSEO (biomasse) : 48 µg m.a./L** CE_{50} (taux de croissance) : > 200 µg m.a./L CSEO (taux de croissance) : 82 µg m.a./L	—

— Aucune classification pour la toxicité, d'après le type d'étude

* Les résultats ont été présentés pour les deux études, vu que la dureté a influé sur la récupération de la substance à l'essai

** Frai/femelle

[a] D'après le mode de classification de l'EPA (1985), à moins d'indications contraires

Tableau 12 CPE maximale dans la nourriture des oiseaux et des mammifères

Organisme	Matrice	Fluaziname (mg m.a./kg p.s. d'aliments)
Colin de Virginie	30 % petits insectes 15 % plantes fourragères 55 % graines	350.03
Canard colvert	30 % gros insectes 70 % graines	67.47
Rat	70 % herbes courtes 20 % graines et semences 10 % gros insectes	1008.99
Souris	25 % herbes courtes 50 % graines et semences 25 % feuilles et légumes-feuilles	1002.93
Lapin	25 % herbes courtes 25 % feuilles et légumes-feuilles 25 % herbes longues 25 % plantes fourragères	1508.71